EMBRYOLOGIE HUMAINE

• LARSEN •

2e édition française

Traduction de la 3e édition anglaise par Antoine Dhem







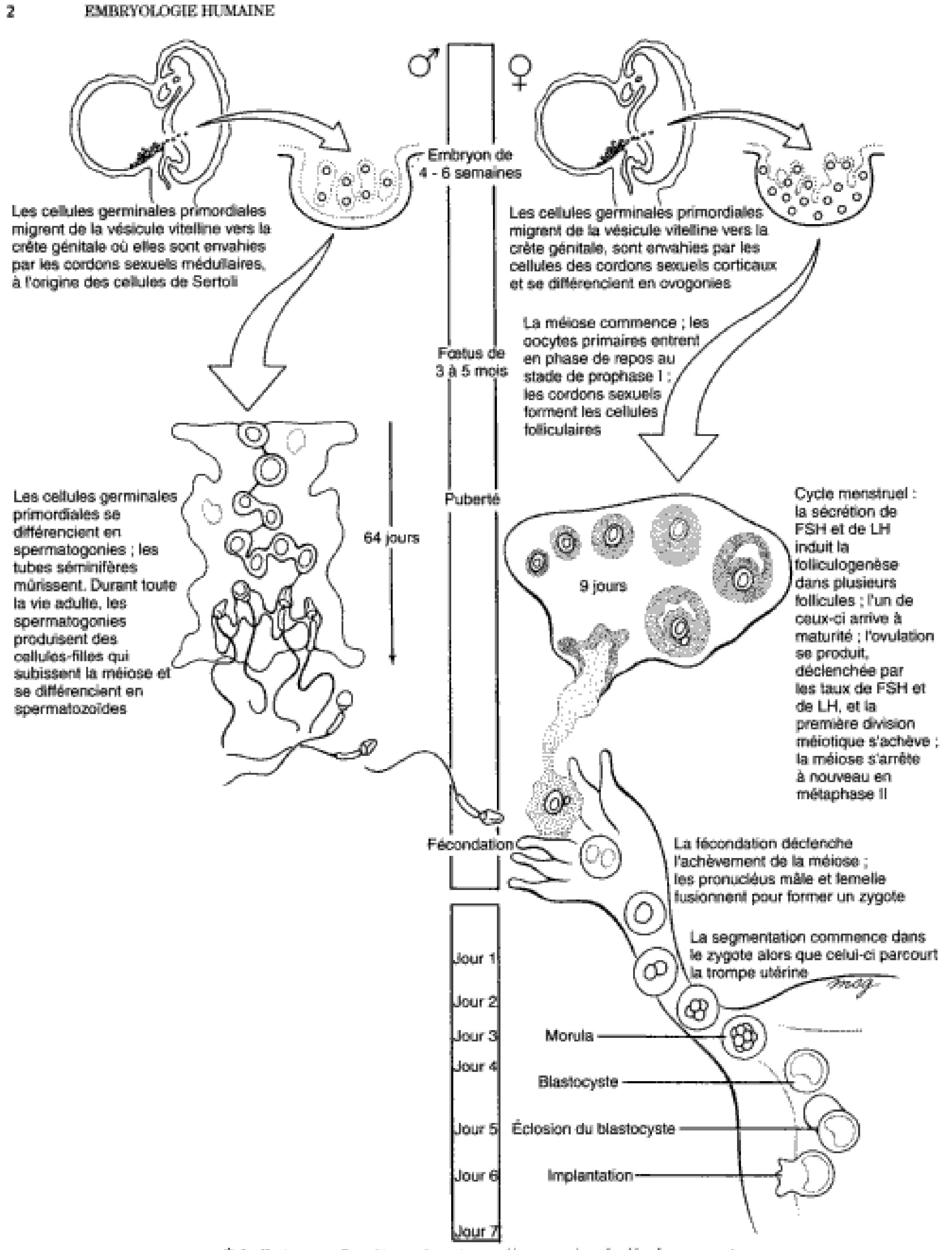
1

Gamétogenèse, fécondation et première semaine

Résumé

La discussion de l'embryologie humaine pourrait débuter en n'importe lequel des différents points du cycle reproductif. Dans le présent texte, nous commençons notre description par la formation et la différenciation des cellules sexuelles mâles et femelles ou **gamètes** qui s'unissent au moment de la fécondation pour initier le développement d'un nouvel individu. La lignée cellulaire qui aboutit à la production de gamètes, la **lignée germinale**, provient de l'ectoderme primaire et est visible au cours de la quatrième semaine de la vie embryonnaire lorsque les **cellules germinales primordiales** apparaissent dans la paroi de la vésicule vitelline. Ces cellules migrent ensuite activement en direction de la paroi postérieure du corps de l'embryon où elles colonisent les gonades en formation et où elles se différencient en **spermatogonies,** chez le mâle, et en **ovogonies,** chez la femelle. Comme les autres cellules somatiques normales du corps, les spermatogonies et les ovogonies sont **diploïdes** c'est-à-dire qu'elles contiennent 23 paires de chromosomes (46 chromosomes au total). Lorsque ces cellules donnent naissance aux gamètes, par le processus de **gamétogenèse** (**spermatogenèse** chez le mâle et **ovogenèse** chez la femelle), elles subissent la **méiose**, une séquence de deux divisions cellulaires spécialisées par lesquelles le nombre de chromosomes est réduit de moitié dans chaque gamète. Chacun de ceux-ci contient donc 23 chromosomes (un de chaque paire) et est dit **haploïde**. Les gamètes en formation subissent également des modifications cytoplasmiques aboutissant à la production de **spermatozoïdes** matures chez le mâle et aux **ovocytes définitifs**, chez la femelle.

Chez le mâle, la formation des spermatogonies et la spermatogenèse s'opèrent dans les tubes séminifères des testicules mais pas avant la puberté. Chez la femelle, au contraire, tous les ovocytes primaires qu'une femme possédera jamais sont élaborés au cours de la vie fœtale. Les ovogonies commencent leur première division méiotique entre le troisième et le cinquième mois de la vie fœtale. Cependant, peu après le début de la méiose, le processus s'arrête et les cellules entrent dans une période de repos qui se poursuit jusqu'au-delà de la puberté. Après celle-ci, quelques ovocytes et les follicules qui les entourent reprennent, chaque mois, leur développement en réponse à la production d'hormones gonadotropes pituitaires. Un seul de ces follicules arrive à maturité complète et subit l'**ovulation** par laquelle l'ovocyte est libéré. Celui-ci achève sa méiose (devenant donc un gamète mature) dans le seul cas où il est fécondé par un spermatozoïde. La fécondation se produit dans la



Échelle temps. Gamétogenèse et première semaine de développement

trompe utérine. Lorsque la méiose de l'ovocyte est terminée, les chromosomes paternels et maternels se rencontrent, donnant lieu à la constitution d'un **zygote** à un seul noyau diploïde. Il est admis que le développement embryonnaire commence à ce moment.

Au cours de sa migration dans la trompe utérine, en direction de l'utérus, l'embryon nouvellement formé subit une série de divisions cellulaires rassemblées sous le nom de **segmentation**. Ce processus divise d'abord le zygote en deux cellules, puis en quatre, en huit et ainsi de suite. Les cellules-filles n'augmentent pas de volume entre les divisions de sorte que l'ensemble de l'embryon garde la même taille. À partir du stade de 8 ou 16 cellules, l'embryon subit une différenciation. Les cellules se répartissent en deux groupes : une **masse cellulaire externe**, périphérique, et une **masse cellulaire interne**, centrale. La première, appelée **trophoblaste**, est principalement à l'origine du placenta et des membranes associées tandis que la seconde, également dénommée **embryoblaste**, fournira l'embryon et la cavité amniotique. Au stade de 30 cellules, l'embryon, maintenant désigné sous le nom de **morula**, commence à se creuser d'une cavité centrale, remplie de liquide, le **blastocèle**. Lors du cinquième ou du sixième jour du développement, l'embryon se présente comme une sphère creuse, d'environ 100 cellules, appelée **blastocyste**. C'est à ce stade qu'il entre dans la cavité utérine et qu'il commence à s'implanter dans l'endomètre.

LES CELLULES GERMINALES NAISSENT DANS L'EMBRYON

Les cellules germinales primordiales prennent naissance dans l'ectoderme primaire de l'embryon et migrent ensuite dans la vésicule vitelline

Les cellules à l'origine des **gamètes** des mammifères mâles ou femelles (y compris l'homme) prennent naissance dans l'ectoderme primaire de l'embryon au cours de la deuxième semaine du développement (voir Ch. 3). Elles se détachent de l'ectoderme et se déplacent par des mouvements amiboïdes jusque dans une structure extra-embryonnaire appelée **vésicule vitelline.** Elles peuvent être distinguées pour la première fois dans une masse de mésoderme extra-embryonnaire, à l'extrémité caudale de l'embryon et, ensuite, dans l'endoderme de la paroi de la vésicule vitelline (Fig. 1.1A). Ces éléments cellulaires, appelés **cellules germinales primordiales**, et leurs descendants constituent la **lignée germinale**. Les cellules germinales primordiales sont faciles à reconnaître lors de leur migration, grâce à leur

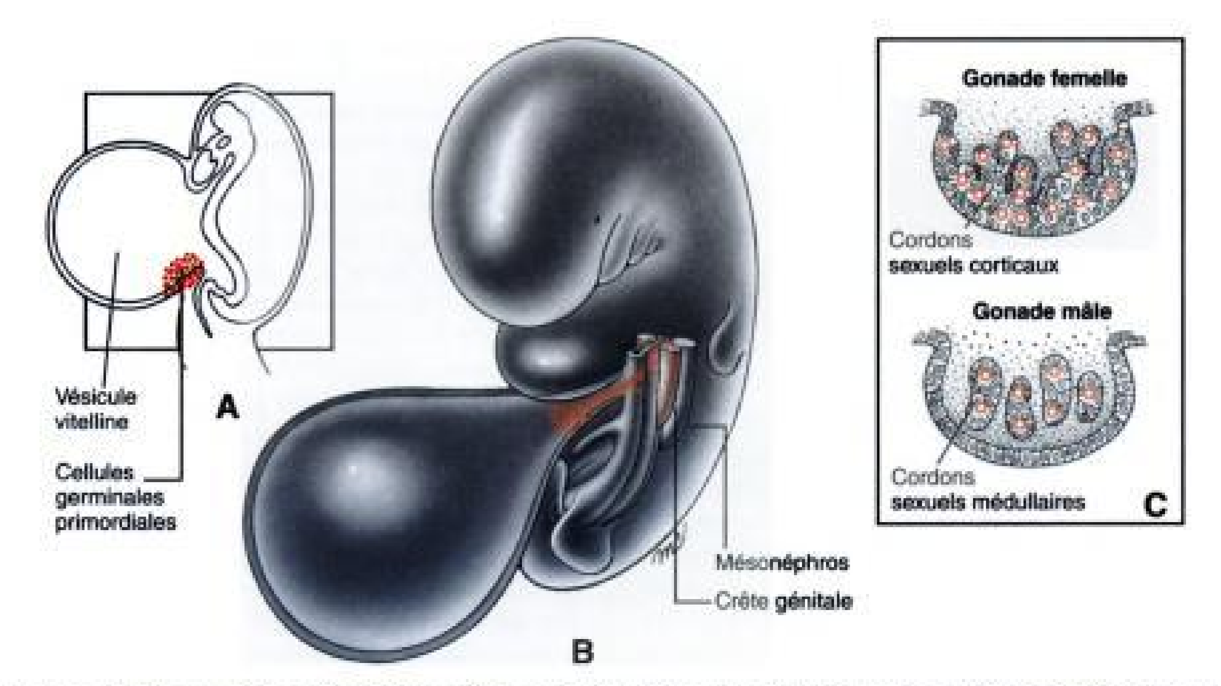


Fig. 1.1 *A*, Les cellules germinales primordiales se différencient dans la couche d'endoderme de la vésicule vitelline au cours des semaines 4 à 6 du développement et migrent vers la paroi dorsale du corps. *B*, Entre les semaines 6 et 12, les cellules germinales primordiales induisent la formation des crêtes génitales. *C*, Les cellules des cordons sexuels se différencient et envahissent les cellules germinales primordiales. Chez les femelles, les cordons sexuels corticaux persistent et sont à l'origine des cellules folliculaires de l'ovaire ; chez les mâles, les cordons sexuels médullaires survivent pour donner naissance aux cellules de Sertoli des tubes séminifères.

cytoplasme pâle, caractéristique, et à leur forme ovoïde ; elles se distinguent également par leur coloration intense et spécifique à l'aide des réactifs qui localisent l'enzyme phosphatase alcaline.

Au cours de la quatrième semaine les cellules germinales primordiales retournent dans la paroi postérieure de l'embryon

Entre 4 et 6 semaines, les cellules germinales primordiales se déplacent, par des mouvements amiboïdes, depuis la vésicule vitelline jusqu'à la paroi du tube digestif et, depuis celui-ci, à travers le mésentère, jusqu'à la paroi dorsale du corps (voir Fig. 1.1*B*). À ce niveau, elles se disposent de part et d'autre de la ligne médiane, dans le tissu mésenchymateux lâche situé juste à la face profonde de la membrane circonscrivant la cavité cœlomique. La plupart des cellules germinales primordiales colonisent la région de la paroi du corps voisine du niveau de la dixième vertèbre thoracique où se formeront les gonades (voir Ch. 10). Ces cellules germinales primordiales continuent à se multiplier par mitoses au cours de leur migration. Très peu d'entre elles peuvent se perdre en cours de route ou s'arrêter en des endroits inadéquats de la paroi abdominale dorsale. Occasionnellement, des cellules égarées de ce type peuvent être à l'origine d'une tumeur appelée **tératome** (voir la Section des principes expérimentaux, ultérieurement).

Les cellules germinales induisent la formation des gonades au niveau de la paroi dorsale du corps

La différenciation des gonades est décrite en détail dans le chapitre 10. Lorsque les cellules germinales arrivent dans les territoires présomptifs des gonades, elles stimulent la prolifération de l'épithélium cœlomique adjacent et du mésonéphros (rein embryonnaire). Ainsi se constituent des bandes compactes, les **cordons sexuels primitifs** (voir Fig. 1.1*C* ; voir aussi Fig. 10.14). Ceux-ci sont responsables de l'apparition d'un gonflement juste au côté médial de chaque mésonéphros, de chaque côté de la colonne vertébrale. Il s'agit des **crêtes génitales** qui représentent les gonades primordiales. Les cordons sexuels envahissent les cellules germinales primordiales pour donner naissance aux tissus qui vont nourrir et contrôler le développement des cellules sexuelles — les **follicules ovariques** chez la femelle et les **cellules de Sertoli** de l'**épithélium germinal** (**épithélium séminifère**) des **tubes séminifères**, chez le mâle (voir Fig. 1.1*C*). Les cordons sexuels sont indispensables au développement des cellules germinales ; en leur absence, les cellules germinales dégénèrent directement ou après avoir amorcé une méiose prématurée. À l'inverse, si les cellules germinales ne gagnent pas les territoires présomptifs des gonades, le développement est interrompu.

LA GAMÉTOGENÈSE EST LE PROCESSUS DE MÉIOSE ET DE CYTODIFFÉRENCIATION PAR LEQUEL LES CELLULES GERMINALES SE TRANSFORMENT EN GAMÈTES MÂLES ET FEMELLES

Le moment de la gamétogenèse est différent chez les mâles et les femelles

Les cellules germinales, aussi bien chez les mâles que chez les femelles, subissent des divisions mitotiques supplémentaires au sein des gonades avant que ne débute la **gamétogenèse**. Celle-ci est un processus par lequel les cellules germinales sont transformées en gamètes mâles et femelles à maturité (les **spermatozoïdes** et les **ovocytes définitifs**, respectivement). Le moment où ces différenciations se produisent varie suivant le sexe (voir échelle temps et Fig. 1.3). Dans le sexe mâle, les cellules germinales primordiales restent à l'état de repos depuis la sixième semaine de vie embryonnaire jusqu'à la puberté. À ce moment, les tubes séminifères arrivent à maturité et les cellules germinales se différencient en spermatogonies. Par ondes successives, celles-ci subissent une méiose (processus par lequel le nombre des chromosomes des cellules sexuelles est réduit de moitié ; voir ci-dessous) et se transforment en spermatozoïdes. La production de ceux-ci est continue, depuis la puberté jusqu'à la mort.

Dans le sexe féminin, au contraire, les cellules germinales primordiales subissent quelques divisions mitotiques supplémentaires après leur envahissement par les cordons sexuels puis se différencient en ovogonies et la méiose débute déjà au cinquième mois de la vie fœtale. Toutefois, dès une phase précoce de cette méiose, toutes les cellules sexuelles entrent dans une période de repos et demeurent dans cet état jusqu'à la maturité sexuelle. À partir de la puberté, chaque mois, quelques follicules ovariques poursuivent leur

gamétogenèse en réponse à la sécrétion mensuelle d'hormones gonadotropes pituitaires. Habituellement, un seul ovocyte primaire est transformé en ovocyte secondaire et est libéré chaque mois. Ce dernier entre dans une seconde phase d'arrêt méiotique qui se prolonge en absence de fécondation. Les cycles mensuels se poursuivent jusqu'à la ménopause, jusqu'à l'âge de 50 ans environ.

Les processus de gamétogenèse chez le mâle et chez la femelle (appelés, respectivement, **spermatogenèse** et **ovogenèse**) sont abordés en détail plus loin, dans le présent chapitre.

La méiose réduit de moitié le nombre des chromosomes et les filaments d'ADN dans les cellules sexuelles

Quoique le moment de la méiose soit très différent chez le mâle et chez la femelle, au plan chromosomique, les phénomènes fondamentaux sont identiques dans les deux sexes (Fig. 1.2). Comme toutes les cellules somatiques normales (non germinales), les cellules germinales primordiales possèdent 23 paires de chromosomes, soit 46 au total. Un chromosome de chaque paire est obtenu du gamète maternel et l'autre, du gamète paternel (voir plus loin). Ces chromosomes contiennent l'**acide désoxyribonucléique (ADN)** qui encode pratiquement toute l'information nécessaire au développement et au fonctionnement de l'organisme. Sur le total des 46 chromosomes, il y a 22 paires de chromosomes homologues ; ils sont dits **autosomes**. Les deux autres sont les **chromosomes sexuels**, ainsi dénommés du fait qu'ils déterminent le sexe de l'individu. Il y a deux types de chromosomes sexuels, X et Y. Les sujets porteurs de deux chromosomes X (XX) sont génétiquement femelles ; ceux qui ont un chromosome X et un Y (XY) sont génétiquement mâles. Toutefois, un des deux chromosomes X du génome femelle est inactivé au hasard, ne laissant qu'un seul actif dans chaque cellule (voir la discussion de l'inactivation du chromosome X dans le chapitre 2). En outre, les mécanismes responsables de la détermination du sexe sont envisagés en détail dans le chapitre 10.

Deux notions qui prêtent souvent à confusion sont la **ploïdie** d'une cellule et son **nombre N**. La *ploïdie* concerne le nombre de copies de chaque *chromosome* présentes dans un noyau cellulaire alors que le *nombre N* se rapporte à celui des copies de chaque *molécule d'ADN*. Chaque chromosome contient une ou deux molécules d'ADN aux différents stades du cycle cellulaire (qu'il soit méiotique ou mitotique) de sorte que la ploïdie et le nombre N d'une cellule ne coïncident pas toujours. Les cellules somatiques et les cellules germinales primordiales possèdent deux copies de chaque type de chromosome et, de ce fait, sont **diploïdes**. Les gamètes à maturité, au contraire, ne sont pourvus que d'une seule copie de chaque chromosome et sont donc **haploïdes**. Les gamètes haploïdes avec une seule molécule d'ADN par chromosome sont dits **1 N**. À certains stades du cycle, des cellules diploïdes n'ont également qu'une seule molécule d'ADN par chromosome et sont alors **2 N**. Au cours des premières phases de la méiose ou de la mitose, chaque chromosome d'une cellule diploïde a deux molécules d'ADN et la cellule est **4 N**.

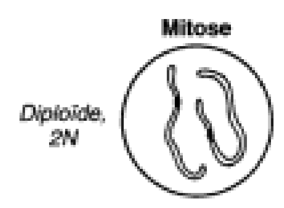
La **méiose** est un processus spécialisé qui ne se produit que dans la lignée germinale. La figure 1.2 compare la mitose à la méiose. Dans la **mitose** (division cellulaire normale), une cellule diploïde, 2 N, se divise une seule fois pour produire deux cellules filles diploïdes, 2 N. Dans la méiose, une cellule germinale diploïde subit deux divisions cellulaires successives, qualitativement différentes au niveau nucléaire, pour former quatre descendants haploïdes, 1 N. Chez le mâle, les divisions cellulaires de la méiose sont égales et fournissent quatre spermatozoïdes identiques. Chez la femelle, au contraire, le processus est tout à fait déséquilibré puisqu'il aboutit à la constitution d'un seul volumineux ovocyte définitif, haploïde, et de trois **globules polaires**, minuscules et non fonctionnels.

Occasionnellement, une erreur se produit au cours de la méiose et un gamète avec un nombre anormal de chromosomes somatiques ou sexuels peut apparaître. Certaines de ces anomalies chromosomiques et leurs effets sur le développement embryologique sont envisagés dans la section des applications cliniques, à la fin de ce chapitre.

La première division méiotique implique la réplication et la recombinaison de l'ADN et produit deux cellules filles haploïdes 2 N. Les étapes de la méiose sont illustrées dans la figure 1.2 et résumées dans le tableau 1.1. Le stade préliminaire, comme dans la mitose, est la réplication de la molécule d'ADN de chaque chromosome, transformant donc la cellule diploïde 2 N en 4 N. Cet événement marque le début de la gamétogenèse. Chez la femelle, l'ovogonie est maintenant appelée **ovocyte primaire** et, chez le mâle, la spermatogonie est devenue un **spermatocyte primaire** (Fig. 1.3). Une fois que la réplication d'ADN a eu lieu, chaque chromosome est constitué de deux filaments parallèles, appelés **chromatides**, unis l'un à l'autre au niveau d'une structure appelée **centromère**. Chaque chromatide contient une seule molécule d'ADN.

Au cours de l'étape suivante, la **prophase**, les chromosomes se condensent en structures compactes à

Mitose



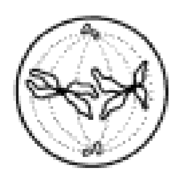
Phase préparatoire : l'ADN double



Prophase : les chromosomes se condensent



Métaphase : les chromosomes se disposent sur le fuseau ; les centromères se dédoublent



Anaphase : les chromosomes à un seul filament se séparent



La cellule se divise : chaque cellule fille contient deux chromosomes de chaque type





A

Méiose



Chaque chromosome contient un chromatide

Phase préparatoire : l'ADN double



Chaque chromosome contient deux chromatides

Prophase I : les chromosomes se condensent



Disposition en chiasma : crossing over possible



Métaphase I — anaphase I : les chromosomes à deux filaments se séparent

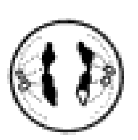


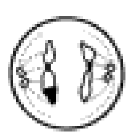
Télophase I : la cellule se divise





Anaphase II : les centromères se dédoublent et chaque chromosome à deux filaments se partage en deux chromosomes à un filament





La division cellulaire produit quatre gamètes









B

Haploïde,
1N

Fig. 1.2 *A*, Mitose. *B*, méiose. Voir tableau 1.1 pour la description des stades.

Tableau 1.1
Événements qui se produisent au cours des divisions mitotiques et méiotiques dans les cellules de la lignée germinale

STADE	ÉVÉNEMENTS	NOM DE CELLULE	ÉTAT DU GÉNOME
Intervalle de repos entre les divisions cellulaires mitotiques	Le métabolisme normal de la cellule se produit.	♀ Ovogonie ♂ Spermatogonie	Diploïde, 2N
Mitose			
Phase préparatoire	Réplication de l'ADN avec formation de chromosomes à double filament.	♀ Ovogonie ♂ Spermatogonie	Diploïde, 4N
Prophase	Les chromosomes à double filament se condensent.		
Métaphase	Les chromosomes se disposent à l'équateur du fuseau. Les centromères se dédoublent.		
Anaphase et télophase	Chaque chromosome à double filament se sépare en deux chromosomes à un filament, un pour chaque noyau fille.		
Cytocinèse	La cellule se divise.	♀ Ovogonie ♂ Spermatogonie	Diploïde, 2N
Méiose I			
Phase préparatoire	La réplication de l'ADN fournit des chromosomes à deux filaments.	♀ Ovocyte primaire ♂ Spermatocyte primaire	Diploïde, 4N
Prophase	Les chromosomes à double filament se condensent. Les chromosomes de chaque paire homologue s'apparient au niveau de leurs centromères pour former une structure en chiasma à quatre membres. Une recombinaison par crossing over peut se produire.		
Métaphase	Les chromosomes s'alignent à l'équateur. *Les centromères ne se dédoublent pas.*		
Anaphase et télophase	Un chromosome à deux filaments de chaque paire homologue est attribué à chaque cellule fille.		
Cytocinèse	La cellule se divise.	♀ Un ovocyte secondaire et premier globule polaire ♂ Deux spermatocytes secondaires	Haploïde, 2N
Méiose II			
Prophase	*Il n'y a pas de réplication de l'ADN au cours de la seconde division méiotique.* Les chromosomes à double filament se condensent.		
Métaphase	Les chromosomes s'alignent à l'équateur. Les centromères se dédoublent.		
Anaphase et télophase	Chaque chromosome se sépare en deux chromosomes à un filament, un pour chaque noyau fille.		
Cytocinèse	La cellule se divise.	♀ Un ovocyte définitif et trois globules polaires ♂ 4 spermatides	Haploïde, 1 N

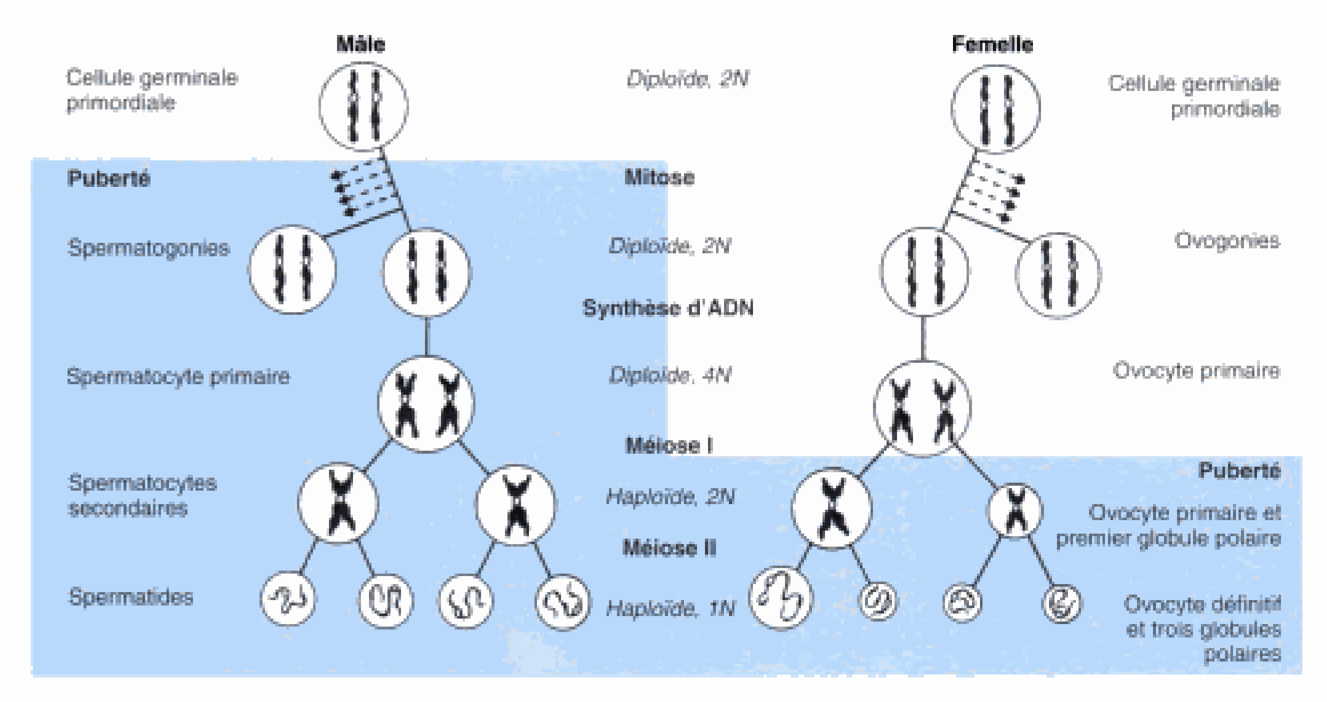


Fig. 1.3 Maturation nucléaire des cellules germinales au cours de la méiose chez le mâle et chez la femelle. Chez le mâle, les cellules germinales restent à l'état de repos jusqu'à la puberté ; à ce moment débute la différenciation en spermatogonies ainsi que les mitoses. Au cours de la vie adulte, les spermatogonies produisent des spermatocytes primaires et ceux-ci subissent la méiose et la spermatogenèse. Chaque spermatocyte primaire fournit quatre spermatozoïdes. Chez la femelle, les cellules germinales primordiales se différencient en ovogonies ; celles-ci entrent en mitose et la méiose donnant les ovocytes primaires débute au cours de la vie fœtale. Les ovocytes primaires s'arrêtent en prophase I jusqu'à ce qu'ils soient stimulés à nouveau au cours d'un cycle menstruel. Chaque ovocyte primaire fournit un ovocyte définitif et trois globules polaires.

double filament. Au cours des stades ultimes de la prophase, les chromosomes en double filament de chaque paire homologue s'apparient, centromère à centromère, pour constituer une structure jointe appelée **chiasma**. Celui-ci permet l'échange, au niveau de deux chromosomes homologues, de larges segments d'ADN, grâce au phénomène de **crossing over**. La **recombinaison** du matériel génétique qui en résulte est largement due au hasard et, de ce fait, la variabilité génétique des futurs gamètes augmente. Comme indiqué plus haut, l'ovocyte primaire subit un arrêt au moment de la première prophase de la méiose.

Pendant la **métaphase**, les structures en chiasma à quatre filaments se disposent à l'équateur d'un fuseau semblable à celui qui se forme au cours de la mitose et, au cours de l'**anaphase**, un chromosome à double filament de chaque paire homologue se distribue à chacun des noyaux filles. Au cours de la première division méiotique, les centromères des chromosomes ne se dédoublent pas et, par conséquent, les deux chromatides de chaque chromosome ne se séparent pas. Le noyau-fille qui en résulte est donc haploïde mais 2 N ; il contient la même quantité d'ADN que la cellule germinale qui lui a donné naissance mais seulement la moitié des chromosomes. Après la constitution des noyaux-filles, la cellule elle-même se divise (subit la **cytocinèse**). La première division méiotique produit deux **spermatocytes secondaires** chez le mâle et un **ovocyte secondaire** ainsi qu'un **premier globule polaire**, chez la femelle (voir Fig. 1.3).

Au cours de la seconde division méiotique, les chromosomes à double filament se divisent pour constituer quatre cellules haploïdes 1 N. Aucune réplication de l'ADN ne se produit au cours de cette seconde division méiotique. Les 23 chromosomes à double filament se condensent durant la seconde pro-

phase méiotique et s'alignent au cours de la deuxième métaphase méiotique. Les centromères se dédoublent ensuite et, au cours de l'anaphase, les chromosomes à doubles filaments se séparent en chromosomes à un filament, un pour chaque noyau-fille. Chez le mâle, la seconde division méiotique produit deux **spermatocytes définitifs ou spermatides** (c'est-à-dire un total de quatre pour chaque cellule germinale subissant la méiose). Chez la femelle, la seconde division méiotique, à l'instar de la première, est tout à fait inégale, donnant naissance à un volumineux **ovocyte définitif** et à un petit globule polaire. Le premier de ceux-ci peut subir, simultanément, une seconde division méiotique pour produire un troisième globule polaire (Fig. 1.3).

Chez la femelle, l'ovocyte subit une nouvelle phase d'arrêt au cours de la seconde métaphase méiotique, avant la duplication des centromères. En absence de fécondation, cet arrêt est définitif.

LA SPERMATOGENÈSE COMMENCE À LA PUBERTÉ ET SE POURSUIT TOUT AU LONG DE LA VIE ADULTE

Après la description de la méiose, il est maintenant possible d'analyser et de comparer les processus propres à la spermatogenèse et à l'ovogenèse. À la puberté, les testicules commencent à sécréter des taux considérablement accrus d'hormone stéroïde, la **testostérone**. Cette hormone a de multiples effets. Outre le développement des nombreux caractères sexuels secondaires, elle provoque la croissance des testicules, la maturation des tubes séminifères et le début de la spermatogenèse.

Sous l'influence de la testostérone, les cellules de Sertoli se développent dans les tubes séminifères et les cellules germinales primordiales, à l'état de repos jusque-là, se divisent plusieurs fois par mitose avant de se différencier en spermatogonies. Celles-ci sont situées immédiatement en dessous de la membrane basale qui entoure les tubes séminifères, dans les espaces qui séparent les cellules de Sertoli (Fig. 1.4*A*). Chaque spermatogonie est reliée aux cellules de Sertoli adjacentes par des jonctions membranaires spécialisées. En outre, toutes les cellules de Sertoli sont unies les unes aux autres par des bandes denses de jonctions membranaires intercellulaires qui entourent complètement chacune d'elles et qui, par conséquent, isolent les spermatogonies de la lumière du tube séminifère.

Les cellules germinales mâles sont transférées dans la lumière des tubes séminifères au cours de la spermatogenèse

Les cellules qui vont subir la spermatogenèse proviennent des spermatogonies par division mitotique. Au cours de la spermatogenèse, ces cellules sont progressivement déposées entre les cellules de Sertoli, depuis la base de l'épithélium séminifère vers la lumière du tube (Fig. 1.4*A*). Durant cette phase migratoire, les spermatocytes primaires concernés subissent, sans interruption, les deux divisions méiotiques, donnant, d'abord, les deux spermatocytes secondaires puis quatre spermatides. Ceux-ci, en achevant leur migration dans la lumière du tube, se transforment profondément pour devenir des spermatozoïdes. Le processus de différenciation à l'origine de ces derniers est appelé **spermiogenèse**.

Les cellules de Sertoli interviennent également dans la spermiogenèse

Les cellules de Sertoli participent intimement à la différenciation des gamètes. Les spermatocytes en maturation et les spermatides sont en connexion avec les cellules de Sertoli non seulement par des jonctions serrées ou incomplètes mais aussi par des processus cytoplasmiques, appelés **complexes tubulo-bulbaires**, qui s'étendent à l'intérieur même de ces cellules. Le cytoplasme des gamètes en développement se réduit considérablement au cours de la spermiogenèse ; il est admis que les complexes tubulo-bulbaires fournissent un mécanisme par lequel l'excès de cytoplasme est transféré aux cellules de Sertoli. Les spermatides subissent ainsi des modifications de forme et une réorganisation interne qui les transforment en spermatozoïdes. Enfin, la dernière connexion avec les cellules de Sertoli se rompt et les spermatozoïdes sont libérés dans la lumière du tube. Cette dernière étape constitue la **spermiation.**

Comme le montre la figure 1.4*B*, un spermatozoïde possède une **tête**, une **pièce intermédiaire** et une très longue **queue**. La tête contient le noyau condensé et est coiffée par une vésicule apicale remplie d'enzymes hydrolytiques. Cette vésicule, ou **acrosome**, joue un rôle essentiel dans la fécondation (voir plus loin). La pièce intermédiaire renferme de grosses mitochondries hélicoïdales et fournit l'énergie nécessaire à la motilité. La queue comprend des microtubules qui représentent une partie du système de propulsion des spermatozoïdes.

Spermatogonie

Spermatocyte primaire

Spermatocytes secondaires

Premiers spermatides

Derniers spermatides

Spermatozoïdes

A

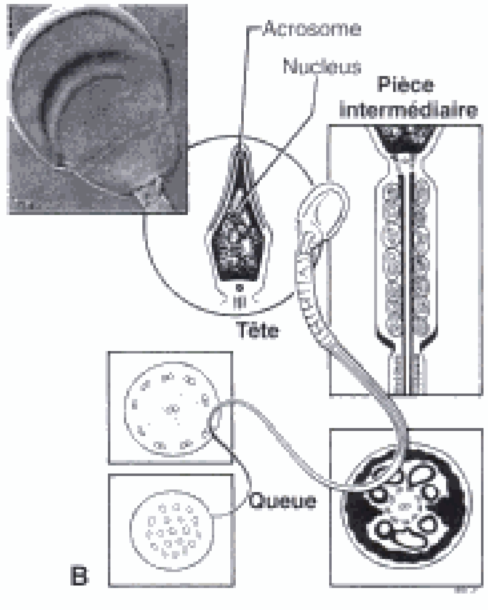


Fig. 1.4 *A*, Coupe schématique dans la paroi d'un tube séminifère. La spermatogonie qui se trouve juste en dessous de la paroi externe du tube (côté basal) subit une mitose pour donner des cellules-filles ; celles-ci peuvent soit continuer à se diviser par mitose (en vue d'assurer, par conséquent, le renouvellement des cellules-mères des spermatogonies), soit commencer la méiose comme spermatocytes primaires. Au cours de la spermatogenèse et de la spermiogenèse, la cellule en voie de différenciation est déplacée, entre les cellules de Sertoli adjacentes, en direction de la lumière du tube. Les spermatocytes-filles et les spermatides restent attachés par des ponts cytoplasmiques. Il en est de même pour l'entièreté du clone dérivé de chaque cellule germinale primordiale. *B*, Structure du spermatozoïde mature. La tête contient le noyau coiffé de l'acrosome ; la pièce intermédiaire renferme des mitochondries enroulées et la queue, des microtubules nécessaires à la propulsion. La micrographie en encart montre une préparation en cryofracture de la tête et de la partie supérieure de la pièce intermédiaire d'un spermatozoïde humain. (*B*, aimablement offerte par le Dr Daniel S. Friend.)

Des erreurs dans la spermatogenèse ou dans la spermiogenèse ne sont pas exceptionnelles. L'examen d'un échantillon de sperme révèle l'existence de spermatozoïdes avec des anomalies telles que des têtes étroites, petites ou piriformes (en forme de poire) ou encore doubles ou triples, des défauts de l'acrosome ou un dédoublement de la queue.

Des ondes continues de spermatogenèse ont lieu constamment au niveau de l'épithélium séminifère

La spermatogenèse a lieu constamment, depuis la puberté jusqu'à la mort. Les gamètes sont produits en ondes synchrones, en chaque région de l'épithélium germinatif, bien que ce ne soit pas le cas pour les différents tubes séminifères. Chez beaucoup de mammifères différents, le clone de spermatogonies dérivé de chaque cellule-souche colonise un endroit du tube séminifère et subit une spermatogenèse synchrone. Ceci se produit probablement chez l'homme également. Environ quatre ondes simultanées de cellules en voie de différenciation peuvent être observées chez l'homme, à tout moment, en un endroit donné de l'épithélium du tube séminifère. Des études ultrastructurales suggèrent que ces ondes de différenciation cellulaire demeurent en phase par suite d'une cytocinèse incomplète au cours des séries de divisions mitotiques et méiotiques qui aboutissent à la formation d'une spermatogonie et des spermatides. Au lieu de se séparer complètement, les cellules-filles nées de ces divisions restent unies par de fins prolongements cytoplasmiques susceptibles de laisser passer des métabolites ou des molécules porteuses d'un signal (voir Fig. 1.4A).

Chez l'homme, chaque cycle de spermatogenèse dure environ 64 jours. La mitose de la spermatogonie occupe à peu près 16 jours, la première division méiotique, environ 8 jours, la seconde, à peu près 16 jours et la spermiogenèse requiert environ 24 jours.

Les spermatozoïdes subissent une dernière étape de maturation fonctionnelle appelée capacitation

Au cours de son trajet, depuis les tubes séminifères jusqu'à l'ampoule de la trompe utérine, un spermatozoïde subit un processus de maturation fonctionnelle qui le prépare à la fécondation d'un ovocyte. Le sperme élaboré dans les tubes séminifères est conservé dans l'**épididyme**, partie spéciale, enroulée, du **conduit déférent**, située à l'origine de celui-ci, près du testicule. Au cours de l'éjaculation, le sperme est propulsé, à travers le conduit déférent et l'urètre, et mélangé à des sécrétions nutritives provenant des **vésicules séminales**, de la **prostate** et des **glandes bulbo-urétrales** (voir le chapitre 10 pour plus de discussion à propos de ces structures). Environ 200 millions de spermatozoïdes peuvent être déposés dans le vagin par une seule éjaculation mais quelques centaines d'entre eux seulement sont capables de nager à travers le col utérin, l'utérus et la partie dilatée de la trompe utérine (l'**ampoule**). Au niveau de celle-ci, les spermatozoïdes gardent leur capacité de féconder un ovocyte durant un à trois jours.

La **capacitation** se définit comme l'étape finale de la maturation du spermatozoïde. Elle consiste essentiellement en modifications de l'acrosome préparant la libération des enzymes nécessaires à la pénétration de la zone pellucide, une enveloppe de glycoprotéines qui entoure l'ovocyte (voir ci-dessous). Il est admis que la capacitation a lieu dans le tractus génital femelle et qu'elle requiert le contact avec les sécrétions de la trompe utérine. Les spermatozoïdes utilisés dans les fécondations in vitro sont capacités artificiellement. Les spermatozoïdes avec des acrosomes défectueux peuvent être injectés directement dans l'ovocyte pour assister la reproduction humaine (voir plus loin, la section des applications cliniques).

L'OVOGENÈSE EST DISCONTINUE ET DÉBUTE AU COURS DE LA VIE FŒTALE

Le nombre total des ovocytes primaires est produit dans les ovaires en cinq mois de vie fœtale

Comme indiqué antérieurement, les cellules germinales femelles subissent une série de divisions mitotiques puis sont envahies par les cellules des cordons sexuels avant de se différencier en ovogonies (Fig. 1.3). Après 12 semaines de développement, les quelques millions d'ovogonies présentes dans les crêtes génitales entrent en première prophase méiotique puis retournent immédiatement à l'état de repos. Le noyau de ces ovocytes primaires au repos, contenant les chromosomes partiellement condensés au stade de la prophase, devient volumineux, hydraté et prend le nom de **vésicule germinale**. Il est admis que le rôle de celle-ci est de protéger l'ADN au cours de la longue période d'arrêt méiotique.

Chaque ovocyte primaire s'entoure d'une couche unique de cellules épithéliales aplaties, les **cellules folliculaires**, qui dérivent des cellules des cordons sexuels. Cette enveloppe de cellules épithéliales et l'ovocyte primaire qu'elle contient constituent un **follicule primordial**. À cinq mois, les ovaires contiennent environ 7 millions de ceux-ci. Mais ils vont dégénérer en grand nombre par la suite. À la naissance, il n'en persiste que 700.000 à 2 millions et environ 400.000 à la puberté.

Les hormones du cycle femelle contrôlent la folliculogenèse, l'ovulation et l'état de l'utérus

Lorsqu'une jeune fille arrive à la ménarche (puberté féminine), des cycles mensuels d'hormones hypothalamiques, hypophysaires et ovariques contrôlent un **cycle menstruel** par lequel un seul gamète femelle est produit chaque mois et l'utérus mis en condition de recevoir l'ovocyte fécondé. Ce cycle comprend, chaque mois, la maturation d'un seul ovocyte (habituellement) et du follicule qui l'entoure, la prolifération de l'endomètre, le processus d'ovulation par lequel l'ovocyte est libéré, la poursuite du développement du follicule en corps jaune endocrine et finalement — en absence de fécondation, d'implantation dans l'utérus et de croissance embryonnaire — l'effondrement de l'endomètre et l'involution du corps jaune. Ce cycle comprend 28 jours, en moyenne.

Le cycle menstruel est censé débuter avec la **menstruation**, lorsque l'endomètre du cycle précédent commence à s'éliminer. Aux environs du cinquième jour du cycle (le cinquième jour après le début de l'hémorragie), l'hypothalamus sécrète une hormone peptidique, la **gonadotropin-releasing hormone (GnRH)**, qui incite la glande pituitaire à augmenter la sécrétion de ses deux **hormones gonadotropes (gonadotrophines)** : la **follicle-stimulating hormone (FSH)** et l'**hormone lutéinisante (LH)** (Fig. 1.5). La sécrétion de GnRH par l'hypothalamus représente également le facteur qui déclenche le premier cycle menstruel de la ménarche. Les taux croissants de gonadotrophines pituitaires induisent simultanément la **folliculogenèse** dans l'ovaire et la **phase proliférative**, dans l'endomètre.

Chaque mois, environ 5 à 12 follicules primordiaux reprennent leur développement en réponse aux gonadotrophines pituitaires

Avant un cycle particulier et indépendamment des gonadotrophines pituitaires, les cellules de l'épithélium folliculaire, disposées en une seule couche, d'un petit groupe de follicules primordiaux s'épaississent et de squameuses deviennent cuboïdales (Fig. 1.6*A*). Ces follicules sont ainsi devenus **primaires**. Les cellules folliculaires, conjointement avec l'ovocyte, sécrètent une fine couche d'un matériel acellulaire, uniquement constitué de quelques types de glycoprotéines, qui se dépose à la surface de l'ovocyte. Bien que cette couche, appelée **zone pellucide**, paraisse constituer une barrière physique entre l'ovocyte et les cellules folliculaires (Fig. 1.6*B* et 1.7*A*), elle est réellement traversée par de fines expansions de ces dernières en connexion avec la membrane de l'ovocyte par des jonctions incomplètes et par des jonctions intermédiaires (voir Fig. 1.7*B*). Ces expansions et ces jonctions membranaires persistent jusqu'au moment précis de l'ovulation et laissent probablement passer, simultanément, des signaux développementaux et un support métabolique pour l'ovocyte. L'épithélium de 5 à 12 de ces follicules primaires prolifère ensuite pour former une capsule à plusieurs couches autour de l'ovocyte (voir Fig. 1.5 et 1.6). Ces follicules sont dits maintenant en **voie d'accroissement**. À ce stade du développement, certains follicules peuvent s'arrêter et dégénérer ensuite alors que les quelques autres continuent à croître, en réponse à des taux croissants de FSH, essentiellement en accumulant du liquide dans une cavité centrale appelée **antre**. Les follicules sont ainsi devenus **antraux** ou **vésiculeux**. Au même moment, le stroma conjonctif de l'ovaire, qui entoure chacun d'eux, se différencie en deux couches, une interne ou **thèque interne** et une externe ou **thèque externe**. Ces deux couches, à l'inverse des cellules folliculaires, sont vascularisées.

Un seul follicule prédomine et les autres dégénèrent

Par la suite, un des follicules en voie d'accroissement finit par avoir un développement prédominant ; il augmente de volume en absorbant du liquide alors que tous ceux qui ont été recrutés au cours du même cycle

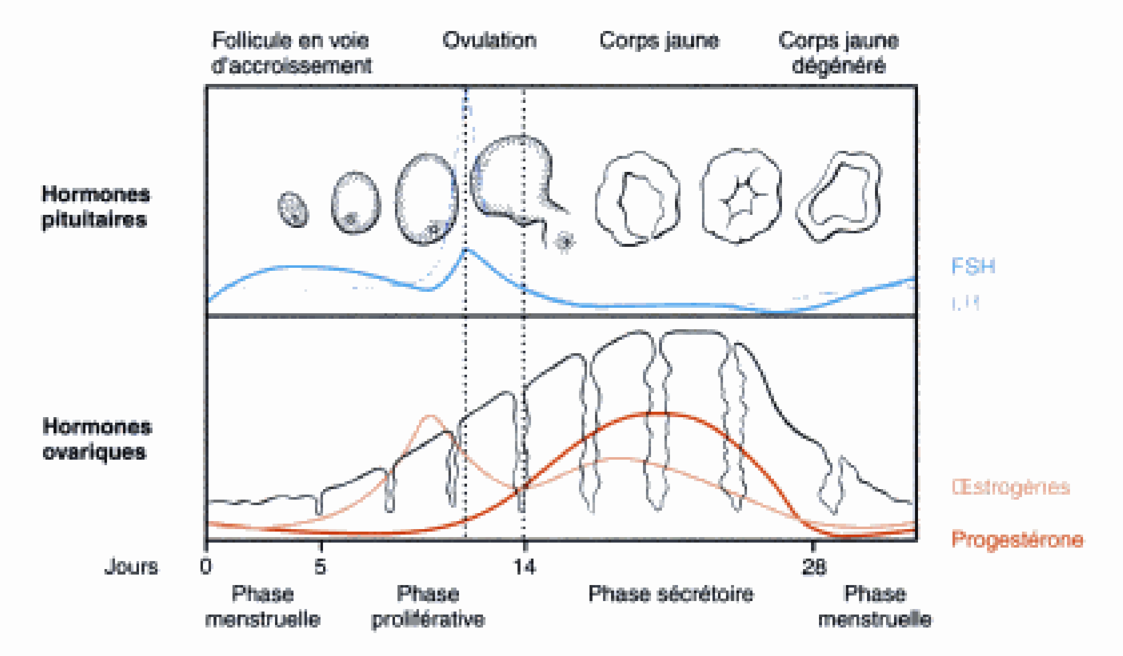


Fig. 1.5 Événements ovariques, endométriaux et hormonaux au cours du cycle menstruel. Les hormones pituitaires FSH et LH contrôlent directement le cycle ovarique ainsi que la production d'œstrogènes et de progestérone par les follicules et le corps jaune de l'ovaire. Ces hormones ovariques agissent à leur tour sur le cycle de l'endomètre.

dégénèrent (subissent l'**atrésie**). L'ovocyte, entouré par une petite masse de cellules folliculaires connue sous le nom de **cumulus proligère**, fait progressivement saillie dans l'antre en expansion tout en restant en connexion avec la couche de cellules folliculeuses qui entourent la cavité antrale et qui reposent sur la membrane basale du follicule. Cette couche constitue la **granulosa** et le follicule volumineux, gonflé, a reçu différents noms ; il est question de **follicule mûr** ou **vésiculeux** ou de **de graaf** (voir Fig. 1.6). À ce stade, la méiose de l'ovocyte n'a toujours pas repris.

Différentes théories ont été proposées pour expliquer le mécanisme par lequel la folliculogenèse est sélectivement stimulée dans quelques follicules

La raison pour laquelle il n'y a que 5 à 12 follicules qui, chaque mois, entreprennent la folliculogenèse et pourquoi il n'y aura qu'un seul d'entre eux à ne pas dégénérer, n'est pas bien comprise. D'après une théorie, les follicules deviendraient progressivement plus sensibles aux effets stimulants du FSH au fur et à mesure qu'ils se développent. Les follicules qui, tout simplement, par hasard, se trouveraient légèrement en avance sur les autres répondraient plus vivement à la sécrétion de FSH et seraient favorisés. D'après une autre théorie, le processus de sélection serait assuré par un système complexe de rétroactions entre les hormones pituitaires et ovariques et les facteurs de croissance.

La reprise de la méiose et l'ovulation sont stimulées par un pic ovulatoire des taux de FSH et de LH

Aux environs du jour 13 ou 14 du cycle menstruel (à la fin de la phase proliférative de l'endomètre), les taux de LH et de FSH augmentent brusquement et très fortement (voir Fig. 1.5). Ce **pic ovulatoire** des gonadotrophines pituitaires incite l'ovocyte primaire inclus dans le follicule de de Graaf à reprendre la méiose. Cette réponse peut être observée *de visu* à peu près 15 heures après le pic ovulatoire de LH et de FSH, lorsque la membrane de la vésicule germinale dilatée (noyau) de l'ovocyte se brise (Fig. 1.8*A*). Après 20 heures, les chromosomes sont alignés à la métaphase. La division

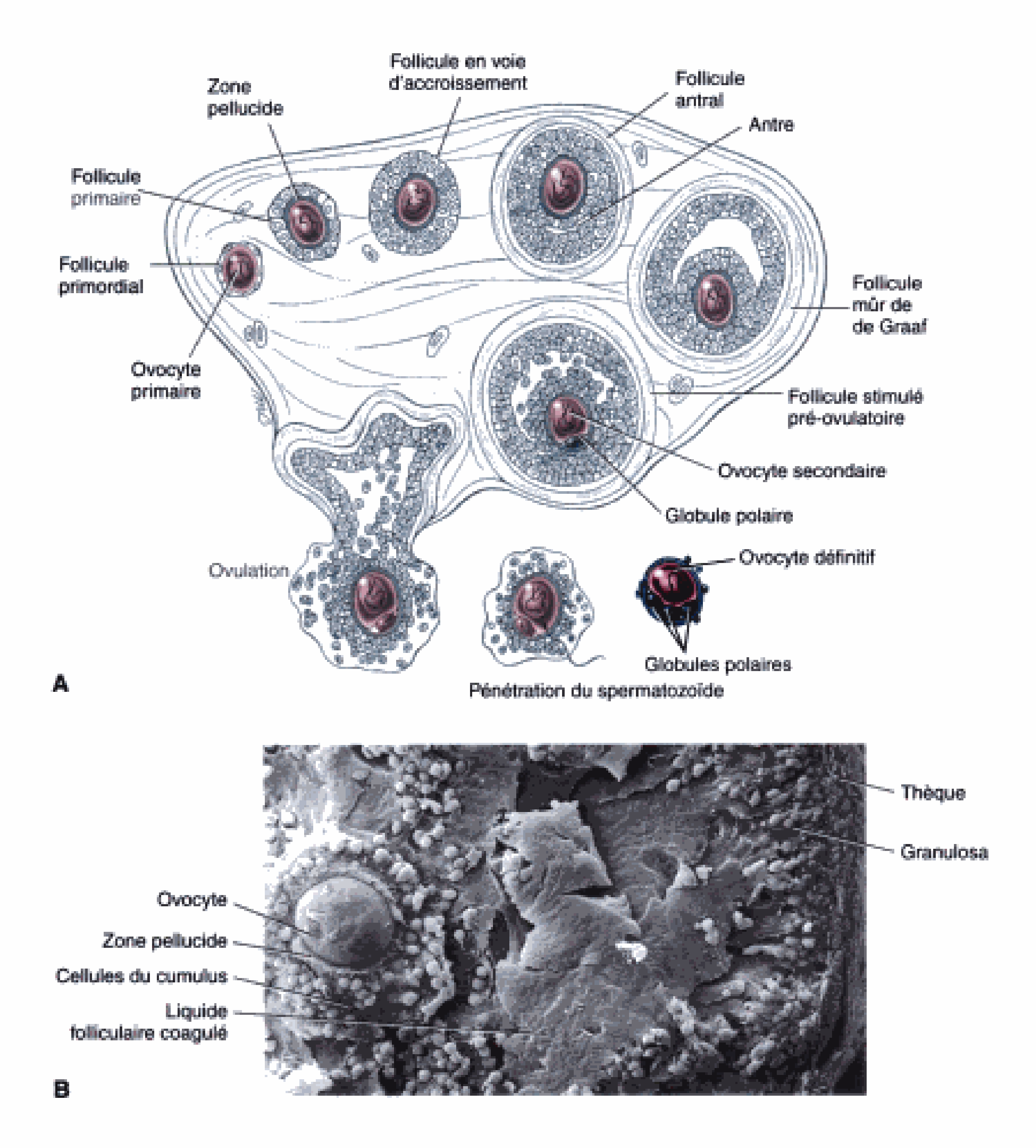
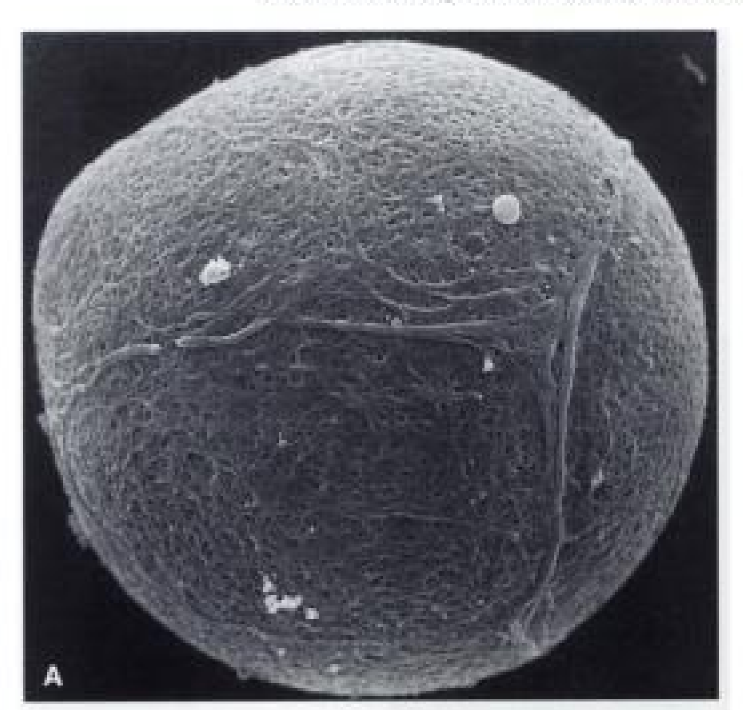


Fig. 1.6 *A*, Représentation schématique de la folliculogenèse et de l'ovulation dans un ovaire. Cinq à douze follicules primordiaux répondent initialement aux taux croissants de FSH et de LH mais un seul d'entre eux arrive à maturité. En réponse à l'augmentation de ces hormones, la méiose reprend dans l'ovocyte du follicule de de Graaf correspondant puis l'ovulation se produit. Les dernières étapes de la méiose ne se déroulent cependant pas si la fécondation n'a pas lieu. *B*, Micrographie en microscopie électronique à balayage d'un follicule stimulé au stade pré-ovulatoire. Le cumulus proligère qui entoure l'ovocyte se désagrège, en préparation de l'ovulation.



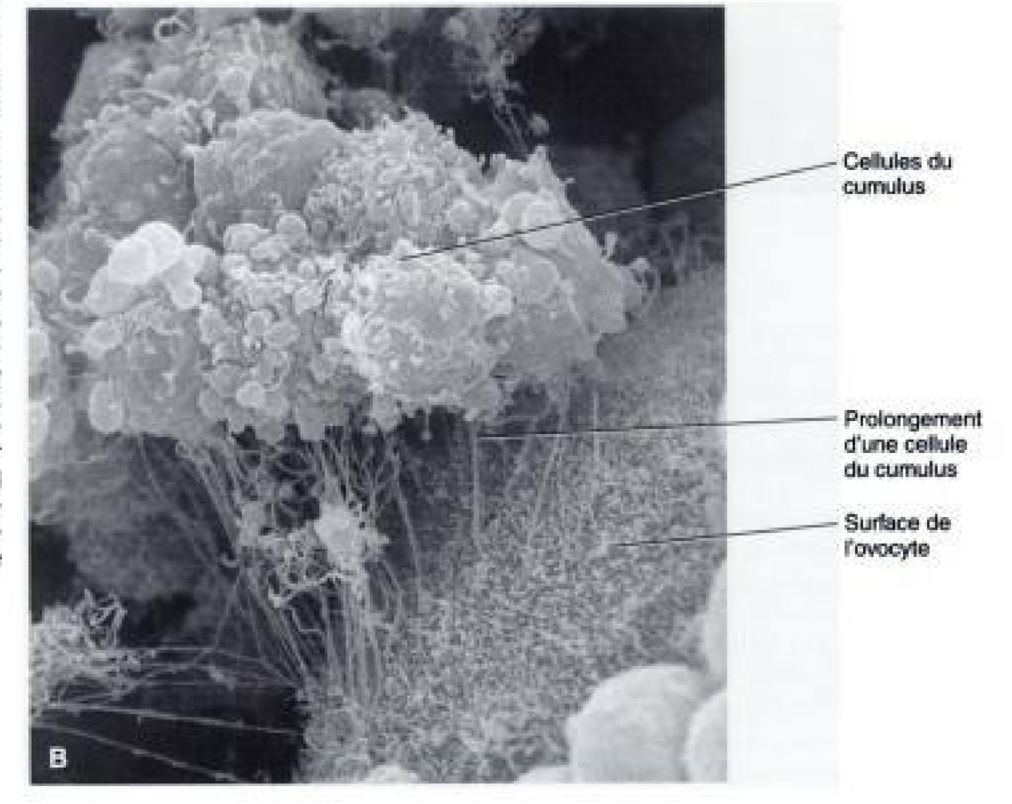
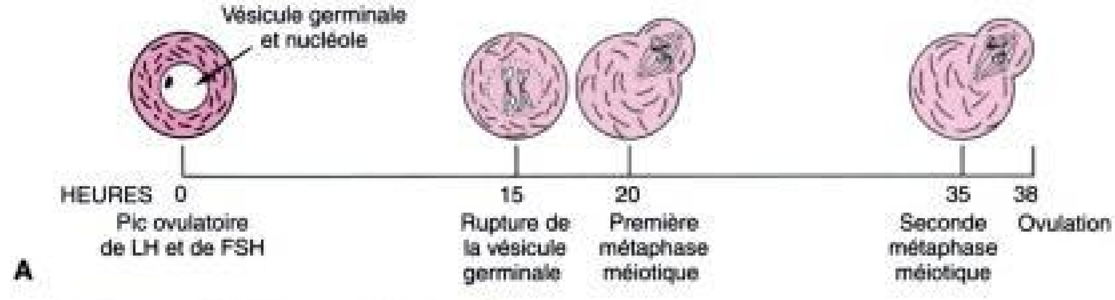


Fig. 1.7 *A*, Micrographie en microscopie électronique à balayage de la zone pellucide après suppression des cellules du cumulus proligère. Cette zone comprend une protéine ainsi que des mucopolysaccharides ; elle constitue une barrière que le spermatozoïde peut franchir uniquement grâce à ses enzymes acrosomiaux. *B*, Micrographie en microscopie électronique à balayage de la surface de l'ovocyte et du cumulus proligère après digestion de la zone pellucide. Les cellules du cumulus gardent le contact avec l'ovocyte par l'intermédiaire de fins prolongements cellulaires qui traversent la zone pellucide en établissant des jonctions incomplètes et des intermédiaires avec la membrane de l'ovocyte. (*A*, de Phillips DM, Shalgi R. 1980. Surface architecture of the mouse and hamster zona pellucida and ovocyte. J Ultrastr Res 72 :1, avec la permission des auteurs. *B*, photographie aimablement offerte par le Dr. David Phillips.)



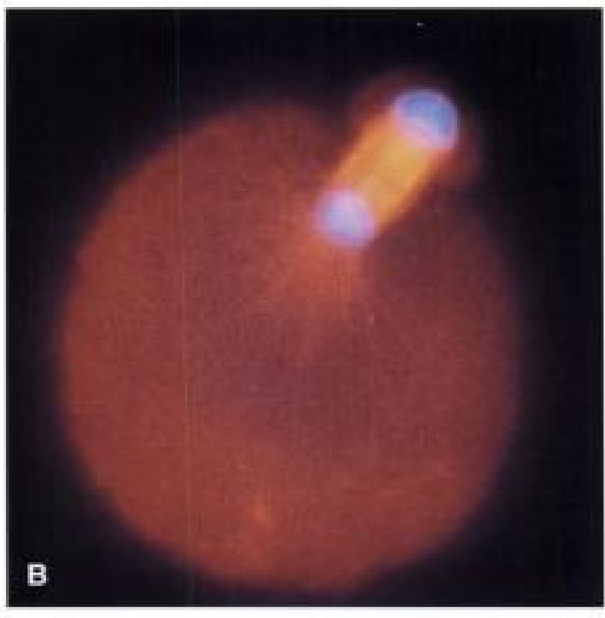


Fig. 1.8 *A*, Durée des étapes de la méiose dans le cycle ovarique. *B*, Micrographie d'un ovocyte pré-ovulatoire au moment de la première métaphase méiotique. La cellule est colorée par des anticorps fluorescents des protéines du fuseau. Celui-ci occupe une position excentrique au moment de l'expulsion du premier globule polaire. (*B*, Photographie aimablement fournie par les Drs. Gary Schatten et Calvin Simerly.)

cellulaire produisant l'ovocyte secondaire et le premier globule polaire suit rapidement (voir Fig. 1.8*B*). L'ovocyte secondaire commence tout aussitôt sa seconde division méiotique pour s'arrêter à nouveau, environ trois heures avant l'ovulation.

Le cumulus proligère s'accroit en réponse au pic ovulatoire de LH et de FSH. Juste au moment où se brise la vésicule germinale, les cellules du cumulus proligère qui entourent l'ovocyte perdent leurs connexions intercellulaires et se désagrègent (voir Fig. 1.6). Il en résulte que certaines d'entre elles, avec l'ovocyte qu'elles contiennent, tombent dans la cavité antrale. Dans les quelques heures qui suivent, les cellules du cumulus proligère sécrètent une abondante quantité de matrice extracellulaire, essentiellement constituée d'acide hyaluronique, qui a pour effet d'augmenter notablement le volume du cumulus proligère. Cette **expansion du cumulus** peut jouer un rôle dans plusieurs processus, notamment dans le progrès de la méiose et dans l'ovulation. De plus, la quantité de matrice, avec les cellules du cumulus qui accompagnent l'ovocyte, peuvent jouer un rôle dans l'acheminement de ce dernier par la trompe utérine, dans la fécondation et dans le début du développement du zygote.

L'ovulation dépend de la rupture de la paroi folliculaire. Le processus d'**ovulation** (l'expulsion de l'ovocyte secondaire hors du follicule) paraît être semblable à une réponse inflammatoire. Il est admis que la cascade des événements qui se produisent au moment de l'ovulation est déclenchée par la sécrétion d'histamine et de prostaglandines, des médiateurs bien connus de l'inflammation. Dans les quelques heures qui suivent le pic ovulatoire de FSH et de LH, le follicule devient plus vascularisé et est manifestement plus rose et œdématié par comparaison avec les voisins. Le follicule est déplacé ensuite vers la surface de l'ovaire où il fait saillie (voir Fig. 1.6*A*). Au fur et à mesure que l'ovulation approche, la paroi du follicule s'amincit et une protrusion à l'aspect d'un petit mamelon se voit ; il s'agit du

stigma. La rupture folliculaire survient enfin, par des actions combinées de tension produite par la contraction de cellules musculaires lisses, de libération, par les fibroblastes, d'enzymes capables de dégrader le collagène et d'autres facteurs. La rupture du follicule ne s'assimile pas à une explosion. L'ovocyte, accompagné d'un grand nombre de cellules du cumulus proligère, noyées dans la matrice d'acide hyaluronique et dans un peu de liquide folliculaire, est lentement éliminé de la surface de l'ovaire. L'ovulation a lieu environ 38 heures après le début du pic ovulatoire de FSH et de LH.

La masse visqueuse formée par l'ovocyte et le cumulus est activement décollée de la surface de l'ovaire par l'ostium frangé de la trompe utérine (Fig. 1.9). Le complexe, formé par l'ovocyte et le cumulus, est ensuite amené dans l'ampoule de la trompe utérine par le battement synchrone des cils de la paroi de celle-ci. L'ovocyte y reste viable pendant environ 24 heures, avant de perdre la capacité d'être fécondé.

Le follicule rompu devient le corps jaune endocrine. Après l'ovulation, les cellules de la granulosa du follicule rompu commencent à se multiplier pour former les **cellules lutéales** du **corps lutéal** (voir Fig. 1.6 et 1.9). Comme décrit ci-dessous, le corps lutéal est une structure endocrine qui sécrète des hormones stéroïdes capables de conserver à l'endomètre sa capacité de recevoir un embryon. Si celui-ci ne s'implante pas dans l'utérus, le corps lutéal dégénère après environ 14 jours et se transforme en une structure à l'aspect d'une cicatrice, le **corps blanc.**

LES ŒSTROGÈNES ET LA PROGESTÉRONE SÉCRÉTÉS PAR LE FOLLICULE CONTRÔLENT LES MODIFICATIONS UTÉRINES QUI SURVIENNENT AU COURS DU CYCLE MENSTRUEL

Commençant au cinquième jour du cycle menstruel, les cellules thécales et folliculaires des follicules stimulés sécrètent des **œstrogènes**. Ces hormones sont, à leur tour, responsables de la prolifération et du remaniement de l'endomètre. La **phase proliférative** du cycle débute aux environs du jour 5 et est complète au jour 14 (voir Fig. 1.5).

Après l'ovulation, les cellules thécales de la paroi du corps lutéal continuent à sécréter des œstrogènes et les **cellules lutéales**, qui se différencient à partir des cellules folliculaires restantes, commencent la synthèse d'une autre hormone stéroïde, **la progestérone**. La production lutéale de progestérone agit sur l'endomètre utérin. Celui-ci s'épaissit davantage ; des structures glandulaires se développent et la vascularisation augmente. En absence d'implantation d'un embryon, cette **phase sécrétoire** de la différenciation de l'endomètre dure environ 13 jours (voir Fig. 1.5). À ce stade (près de la fin du cycle menstruel), le corps

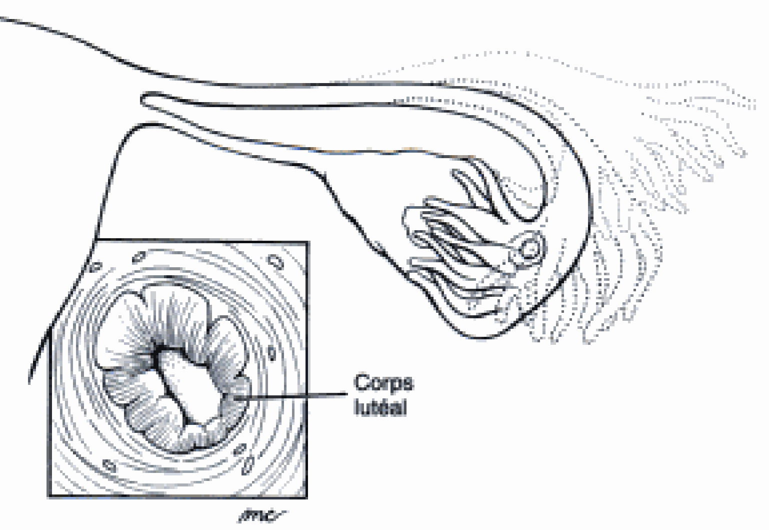


Fig. 1.9 L'ovocyte émis colle à la surface de l'ovaire avec la masse gélatineuse du cumulus proligère et est activement détaché par l'ostium frangé de la trompe utérine. Après l'ovulation, la granulosa du follicule rompu prolifère pour donner naissance au corps lutéal endocrine.

lutéal s'effondre et les taux de progestérone chutent. L'endomètre, dont le développement est sous le contrôle de la progestérone, dégénère et commence à desquamer. Les 4 ou 5 jours de la **phase menstruelle**, pendant lesquels l'endomètre s'élimine (avec l'ovocyte non fécondé et environ 35 ml de sang) constituent, par convention, le début du cycle suivant.

À LA FÉCONDATION, LE NOYAU DU SPERMATOZOÏDE ENTRE DANS L'OVOCYTE ; CELUI-CI ACHÈVE SA MÉIOSE ET LES CHROMOSOMES DES DEUX GAMÈTES MATURES SE COMBINENT

La fécondation est une interaction complexe entre le spermatozoïde et l'ovocyte

Si des spermatozoïdes rencontrent un ovocyte dans l'ampoule de la trompe utérine, ils l'entourent et essaient de se frayer un chemin à travers la masse du cumulus proligère (Fig. 1.10*A*). Lorsqu'un spermatozoïde arrive au contact de la zone pellucide, résistante, qui entoure l'ovocyte, il s'unit à une glycoprotéine réceptrice, spécifique de l'homme et contenue dans cette zone (ZP3). Sous l'influence de cette molécule, l'acrosome libère des enzymes qui permettent au spermatozoïde de traverser la zone pellucide. Lorsqu'un spermatozoïde parvient à traverser la zone pellucide et à atteindre l'ovocyte, les membranes de deux cellules fusionnent (voir Fig. 1.10*A*,*B*). Il s'en suit immédiatement que des milliers de petits **granules corticaux**, situés juste en dessous de la membrane de l'ovocyte, libèrent leur contenu dans l'**espace périvitellin**, situé entre la zone pellucide et l'ovocyte. Les substances libérées par les granules corticaux réagissent avec la zone pellucide d'une manière telle que les molécules réceptrices des spermatozoïdes soient altérées et que plus aucun d'entre eux ne soit encore à même de traverser cette zone. Ce mécanisme rend la **polyspermie** impossible, c'est-à-dire la pénétration d'un ovocyte par plusieurs spermatozoïdes.

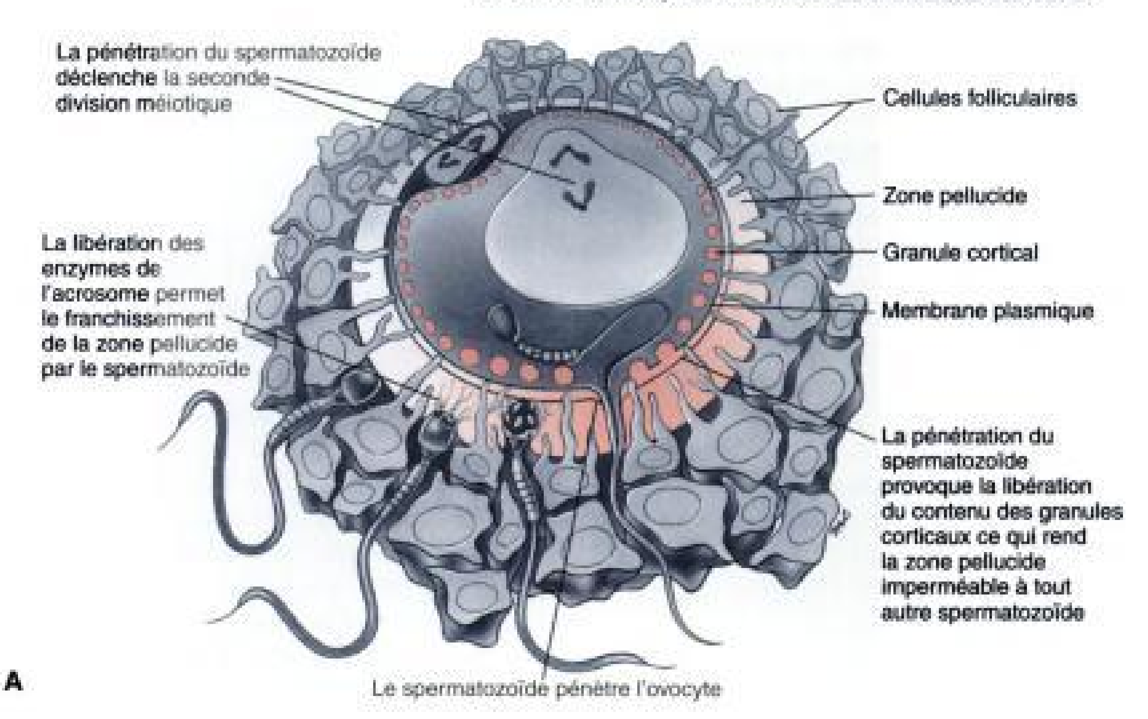
La fusion de la membrane cellulaire du spermatozoïde avec celle de l'ovocyte déclenche également la poursuite de la méiose dans celui-ci. La seconde métaphase méiotique s'achève et l'anaphase se produit rapidement, aboutissant à la libération d'un autre globule polaire. Sans tenir compte du spermatozoïde, l'**ovocyte** est maintenant considéré comme **définitif**. Étant donné que l'embryon contient maintenant un nombre diploïde de chromosomes et une quantité 2 N d'ADN, l'ovocyte fécondé est maintenant appelé un **zygote** (Fig. 1.10*C*).

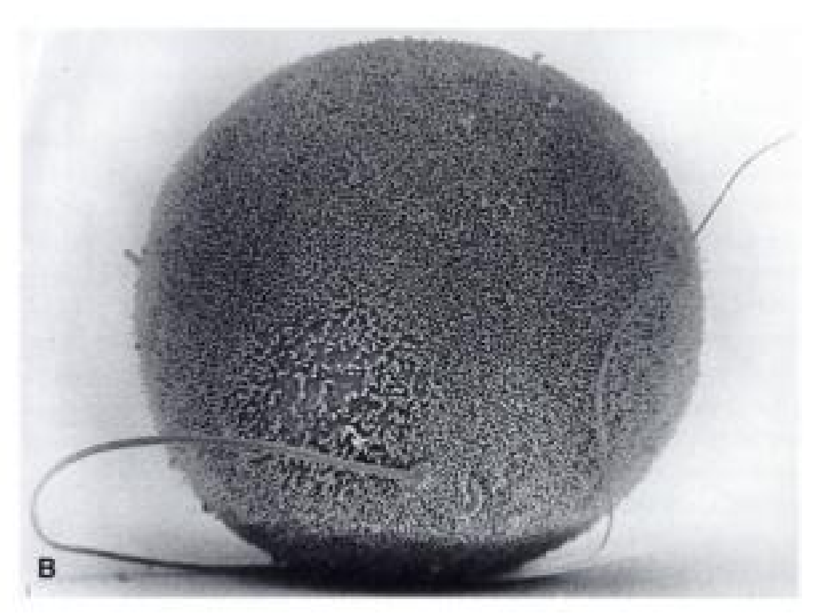
Les chromosomes de l'ovocyte et du spermatozoïde sont alors inclus, respectivement, dans les **pronucléus femelle** et **mâle** mais ces membranes disparaissent bientôt lorsque les chromosomes maternels et paternels se répliquent, en préparation de la première division (voir section suivante).

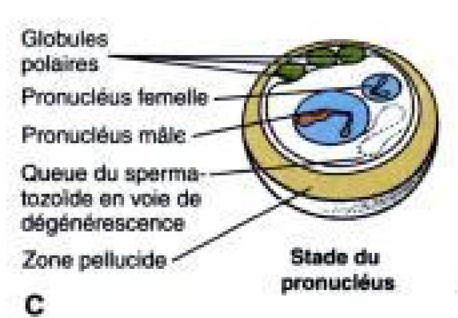
AU COURS DES PREMIERS JOURS DU DÉVELOPPEMENT, LE ZYGOTE PARCOURT LA TROMPE UTÉRINE EN COMMENÇANT À SE SEGMENTER

Dans les 24 heures qui suivent la fécondation, le zygote commence à subir une série de divisions mitotiques

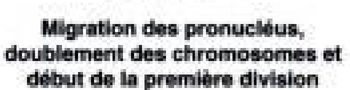
Fig. 1.10 Fécondation. *A*, Les spermatozoïdes se faufilent à travers la masse du cumulus proligère et libèrent leurs enzymes acrosomiaux au contact de la zone pellucide. Les enzymes acrosomiaux dissolvent celle-ci en permettant à un spermatozoïde d'atteindre l'ovocyte. Dès que les membranes du spermatozoïde et de l'ovocyte ont fusionné, les granules corticaux de ce dernier évacuent leur contenu, rendant la zone pellucide infranchissable par un autre spermatozoïde. L'entrée du noyau du spermatozoïde dans le cytoplasme de l'ovocyte induit l'achèvement de la seconde division méiotique de celui-ci. *B*, Micrographie en microscopie électronique à balayage montrant un spermatozoïde humain fusionnant avec un ovocyte de hamster dépouillé de zone pellucide par voie enzymatique. La capacité pour un spermatozoïde humain de pénétrer un ovocyte dénudé de hamster est un test souvent utilisé en clinique pour déterminer l'activité spermatique. *C*, Étapes de la formation du zygote. Lorsque l'ovocyte a achevé sa méiose, le pronucléus femelle et le volumineux pronucléus mâle s'approchent l'un de l'autre et l'ADN est doublé dans les chromosomes maternels et paternels pour réaliser la première division mitotique. Les membranes pronucléaires se rompent alors et les chromosomes maternels et paternels se disposent à la plaque métaphasique. Les centromères se dédoublent ensuite et les chromosomes sont distribués aux deux premières cellules de l'embryon. (La figure *B* a été aimablement offerte par le Dr. David Phillips.)


La pénétration du spermatozoïde déclenche la seconde division méiotique
Cellules folliculaires
Zone pellucide
Granule cortical
Membrane plasmique
La libération des enzymes de l'acrosome permet le franchissement de la zone pellucide par le spermatozoïde
La pénétration du spermatozoïde provoque la libération du contenu des granules corticaux ce qui rend la zone pellucide imperméable à tout autre spermatozoïde
A
Le spermatozoïde pénètre l'ovocyte


B


Globules polaires
Pronucléus femelle
Pronucléus mâle
Queue du spermatozoïde en voie de dégénérescence
Zone pellucide
C









Stade du pronucléus
Migration des pronucléus, doublement des chromosomes et début de la première division
Métaphase de la première division
Anaphase de la première division

dont l'ensemble est appelé **segmentation** (Fig. 1.11). Ces divisions, qui ne s'accompagnent pas d'une croissance cellulaire, ont donc pour effet de partager le volumineux zygote en de nombreuses cellules-filles, appelées **blastomères**, et l'embryon, dans son ensemble, ne change pas de volume et reste inclus dans la zone pellucide. La première division de la segmentation partage le zygote suivant un plan perpendiculaire à l'équateur et dans l'alignement avec les globules polaires. Les divisions subséquentes deviennent quelque peu asynchrones. La seconde d'entre elles, qui est achevée à peu près 40 heures après la fécondation, fournit quatre blastomères égaux. Après 3 jours, l'embryon comprend 6 à 12 cellules et, après 4 jours, il en compte 16 ou 32. À ce stade, il ressemble alors à une petite mûre et est appelé, de ce fait, **morula** (du latin *morum*, mûre).

La séparation des blastomères en précurseurs de l'embryoblaste et du trophoblaste s'effectue au stade de la morula

Les cellules de la morula sont non seulement à l'origine de l'embryon et de ses membranes mais également du placenta et de ses structures annexes. Les cellules qui vont suivre ces différentes voies de développement s'individualisent au cours de la segmentation. Dès le stade de huit cellules, les blastomères, originellement arrondis et peu adhérents entre eux, commencent à s'aplatir et à développer une polarité interne-externe qui favorise au mieux les contacts intercellulaires au centre de la masse (Fig. 1.12). Avec l'acquisition d'une adhérence différentielle, les surfaces externes des cellules deviennent convexes et les internes, concaves. Ce réarrangement, appelé **compaction**, implique la participation des éléments cytosquelettiques des blastomères.

L'acquisition d'adhérence différentielle entre les différents groupes de blastomères aboutit à la ségrégation de quelques cellules au centre de la morula et d'autres à l'extérieur de celle-ci. Il est admis que la troisième ou la quatrième génération de blastomères à se diviser en premier lieu est envoyée vers le centre de la morula. Ces blastomères, disposés au centre, constituent la **masse cellulaire interne** alors que ceux restés en périphérie forment la **masse cellulaire externe**. Quelques échanges peuvent se produire entre ces groupes. En général, toutefois, la masse cellulaire interne est à l'origine de l'embryon proprement dit et est, de ce fait, appelée **embryoblaste**. La masse cellulaire externe constitue la première source des membranes du placenta ; elle a reçu le nom de **trophoblaste** (voir Ch. 2).

La morula acquiert une cavité remplie de liquide et est transformée en un blastocyste

Au jour 4 du développement, la morula, qui comprend maintenant environ 30 cellules, commence à absorber des liquides. Il est admis que ceux-ci proviennent initialement des vacuoles intracellulaires contenues dans les blastomères et ultérieurement des espaces intercellulaires. Dans le même temps, des structures spécialisées, appelées **jonctions serrées** et **gap junctions,** commencent à se développer entre de nombreux blastomères et surtout entre ceux de la masse externe. Il en résulte que les fluides absorbés par la morula se disposent surtout entre les cellules de la masse interne. Sous l'influence de la pression hydrostatique de ces liquides, une grande cavité se crée dans la morula ; il s'agit de la **cavité de segmentation** ou **blastocèle** (voir Fig. 1.11). Les cellules de l'embryoblaste (masse cellulaire interne) forment un amas compact d'un côté de cette cavité et les cellules de la masse cellulaire externe ou trophoblaste s'organisent en un épithélium unicellulaire. À ce stade, l'embryon est appelé **blastocyste** et le côté de celui-ci où se trouve la masse cellulaire interne constitue le **pôle embryonnaire** ; le **pôle** opposé est dit **anti-embryonnaire**.

LE BLASTOCYSTE S'IMPLANTE DANS LA PAROI UTÉRINE AUX ENVIRONS DU JOUR 6

Le blastocyste se sépare de la zone pellucide avant l'implantation

La morula arrive dans la cavité utérine entre le troisième et le quatrième jour du développement. Au jour 5, le blastocyste se sépare de la zone pellucide par le forage enzymatique d'un orifice suivi d'une expulsion (voir Fig. 1.11). À présent dépouillé de son enveloppe originale, le blastocyste peut réagir directement avec l'endomètre.

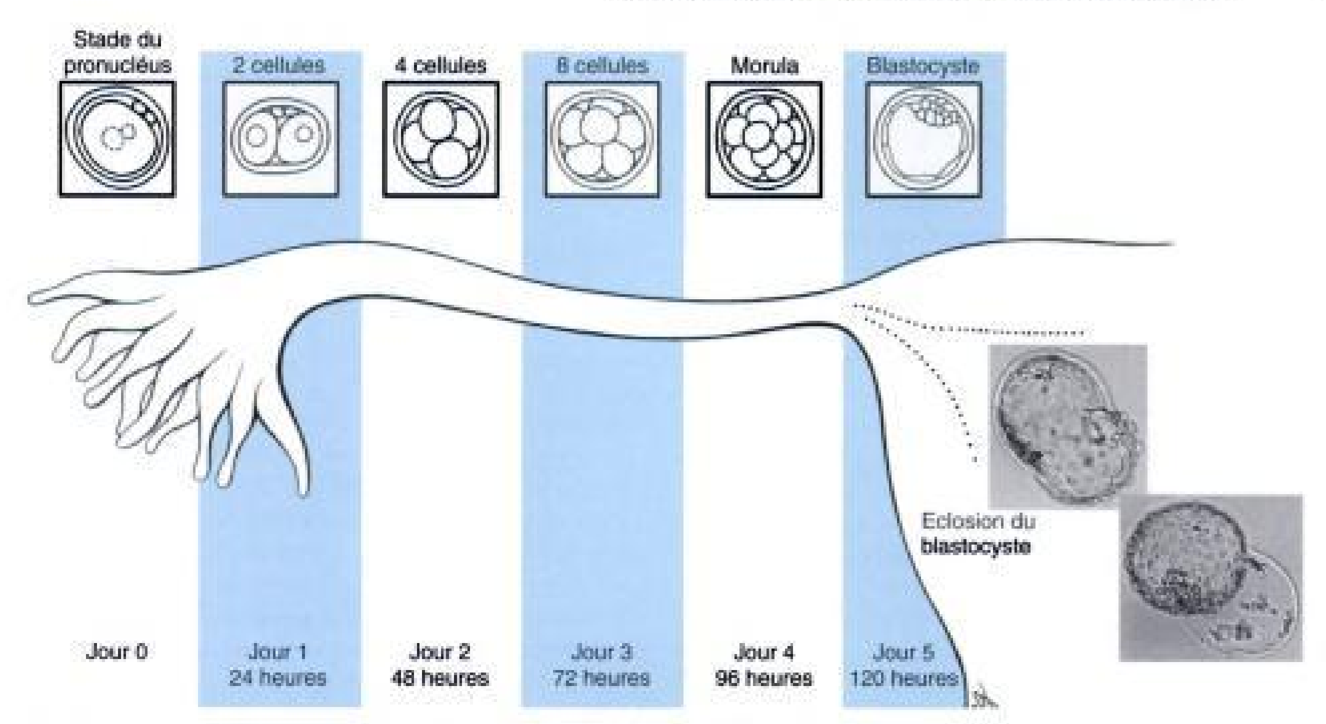


Fig. 1.11 Segmentation et transport dans la trompe utérine. La fécondation a lieu dans l'ampoule de celle-ci. Au cours des cinq premiers jours, le zygote subit la segmentation pendant sa descente dans l'oviducte et son entrée dans l'utérus. Au jour 5, le blastocyste se libère de la zone pellucide et devient ainsi capable de s'implanter dans l'endomètre utérin. (D'après Boatman DE. 1987. In vitro growth of non-human primate pre- and peri-implantation embryos. p 273. *In* Bavister BD (ed) : The Mammalian Preimplantation Embryo. Plenum, NY, Photographies aimablement offertes par les Drs. Barry Bavister et D. E. Boatman.)



Fig. 1.12 Compaction. *A*, Micrographie en microscopie électronique à balayage d'un embryon humain de 10 cellules, avant compaction. Notez les fentes intercellulaires. *B*, Micrographie en microscopie électronique à balayage d'un embryon humain de 10 cellules, pendant le processus de compaction. Notez l'absence de fentes intercellulaires entre certains blastomères (flèches). La zone pellucide des deux embryons a été enlevée mécaniquement. (De Nikas G, Asangla A, Winston RML, Handyside AH. 1996. Compaction and surface polarity in the human embryo in vitro. Biol Reprod 55 : 32. Photographies aimablement offertes par le Dr. G. Nikas.)

Très rapidement après être arrivé dans l'utérus, le blastocyste devient très adhérent au revêtement utérin (Fig. 1.13). Les cellules adjacentes du stroma endométrial réagissent à sa présence et à la progestérone sécrétée par le corps jaune ; elles deviennent métaboliquement actives et sécrétoires et prennent le nom de **cellules déciduales**. Cette réponse constitue la **réaction déciduale** (voir Fig. 15.1). Les glandes endométriales voisines se développent également ; localement, la vascularisation augmente dans la paroi utérine et celle-ci devient œdémateuse. Il est admis que les sécrétions des cellules déciduales et des glandes endométriales contiennent des facteurs de croissance et des métabolites nécessaires au développement et à l'implantation de l'embryon.

Le revêtement utérin est maintenu dans un état favorable et protégé de la desquamation par la sécrétion de progestérone par le corps jaune. En absence d'implantation, celui-ci dégénère habituellement au bout de 13 jours. S'il y a implantation d'un embryon, les cellules du trophoblaste produisent une hormone, la **gonadotrophine chorionique humaine (GCh)**, qui maintient le corps jaune et, par conséquent, la sécrétion de progestérone (**reconnaissance maternelle de la grossesse**). Le corps jaune poursuit sa sécrétion de stéroïdes sexuels pendant 11 à 12 semaines du développement embryonnaire. Ensuite, le placenta va commencer à sécréter de grandes quantités de progestérone et le corps jaune va lentement involuer et devenir un corps blanc.

L'implantation dans un site anormal est à l'origine d'une grossesse ectopique

Occasionnellement, un blastocyste peut s'implanter dans la cavité péritonéale, à la surface de l'ovaire, dans la trompe utérine ou dans un endroit anormal de l'utérus. L'épithélium de ces sites anormaux répond à l'implantation du blastocyste par une vascularisation accrue et par d'autres changements utiles, de telle sorte que le blastocyste est à même de survivre et de commencer son développement. Ces **grossesses ectopiques** mettent souvent la vie de la mère en danger du fait que les vaisseaux sanguins développés dans le site anormal sont en mesure de se rompre à la suite de la croissance de l'embryon et du placenta. Le caractère ectopique d'une grossesse est souvent révélé par de la douleur abdominale et/ou par des saignements vaginaux. Une intervention chirurgicale peut être nécessaire pour enlever l'embryon.

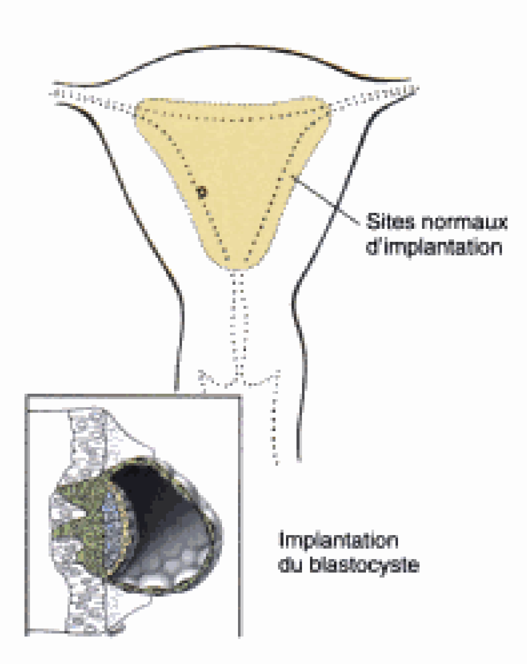


Fig. 1.13 Implantation. Environ 6,5 jours après la fécondation, les cellules du trophoblaste situées au pôle embryonnaire du blastocyste prolifèrent pour former le syncytiotrophoblaste ; celui-ci envahit le revêtement utérin. La région colorée indique les sites normaux d'implantation dans la paroi utérine.

Applications cliniques

Anomalies chromosomiques, techniques de contraception et stratégie dans la reproduction assistée

Les études des mécanismes de la gamétogenèse humaine fournissent la base (1) de la compréhension des anomalies chromosomiques, (2) des techniques contraceptives et (3) des stratégies à appliquer pour assister la reproduction chez des couples stériles.

Les anomalies chromosomiques sont à l'origine d'avortements spontanés ou de développements anormaux

Il est admis que, chez les femmes normales, en bonne santé, environ un tiers des conceptions se terminent par un avortement spontané ; environ un quart de ces cas se produisent avant que la grossesse ne soit détectée. À en juger par l'examen du produit de la conception, il apparaît que les anomalies chromosomiques sont responsables d'environ 40 à 50 % des avortements spontanés. Il y a cependant lieu de noter que de nombreuses anomalies chromosomiques permettent au foetus de survivre jusqu'à terme. Les enfants qui sont dans le cas peuvent présenter toute une série de malformations et de syndromes, y compris ceux de Down, de Turner, de Klinefelter, d'Angelman ou de Prader-Willi ; il en est de même pour les tumeurs de Wilms du rein et pour le rétinoblastome.

De nombreuses anomalies chromosomiques se produisent au cours de la gamétogenèse et de la segmentation

Des chromosomes anormaux peuvent être produits dans la lignée germinale de chaque parent par une erreur au moment de la méiose ou de la fécondation ou encore précocement, chez l'embryon, par suite d'une altération dans une mitose. Les gamètes ou les blastomères qui résultent de ces accidents présentent des chromosomes manquants ou surnuméraires. Il existe également des chromosomes dans lesquels il y a duplication, délétion ou réarrangement de segments. L'absence d'un chromosome spécifique, dans un gamète appelé à s'unir avec un autre, normal, pour former un zygote, est connu sous le nom de **monosomie** (parce que le zygote ne contient qu'une copie du chromosome au lieu de deux). Inversement, la présence en double d'un chromosome donné dans un seul gamète fournit un zygote à l'état de **trisomie**.

Le syndrome de Down est un exemple de désordre consécutif à une erreur au cours de la méiose ou de la mitose. Si les deux copies du chromosomes 21 ne se séparent pas au cours de la première ou de la seconde anaphase méiotique de la gamétogenèse chez l'un des parents (un phénomène appelé **non-disjonction**), une moitié des gamètes sera dépourvue de chromosome 21 tandis que l'autre moitié en possédera deux (Fig. 1.14*A*). Les embryons nés de la fusion d'un gamète dans lequel manque le chromosome 21 avec un gamète normal constituent des cas de **monosomie 21**. De tels embryons meurent rapidement ; les monosomies de chromosomes autosomes sont invariablement létales dès le début du développement embryonnaire. Au contraire, la fusion d'un gamète muni de deux copies du chromosome 21 avec un gamète normal aboutit à la **trisomie 21** et la survie de l'embryon est assurée (Fig. 1.14*B*). Les enfants qui en sont atteints présentent une série d'anomalies rassemblées sous le nom de **syndrome de Down**. En plus d'un faciès caractéristique et de leur petite taille, les sujets atteints d'un syndrome de Down peuvent présenter des anomalies cardiaques congénitales (un défaut dans le septum atrio-ventriculaire est la plus fréquente), un retard mental, une tendance à développer des leucémies, des déficiences du système immunitaire, de la surdité et une obstruction duodénale. Le plus souvent, la non-disjonction s'est produite chez la mère de ces sujets. L'identification de l'origine maternelle ou paternelle du chromosome surnuméraire a été fondée à l'origine sur l'analyse du caryotype, en comparant le schéma des bandes présentées par le chromosome 21 surnuméraire avec celui du chromosome 21 de la mère et du père. Ces études ont très tôt permis de conclure que 70 à 75 % de syndromes de Down surviennent à la suite d'une non-disjonction chez la mère. À la fin des années 1980, des analyses plus fines des caryotypes ont permis de faire passer cette fréquence à 80 %. Au début des années 1990, une technique moléculaire encore plus sensible (analyse des polymorphismes de l'ADN de Southern) a permis d'établir que 90 à 95 % des syndromes de Down sont dus à une non-disjonction dans la lignée germinale de la mère.

Occasionnellement, la non-disjonction du chromosome 21 peut se produire dans une seule cellule au

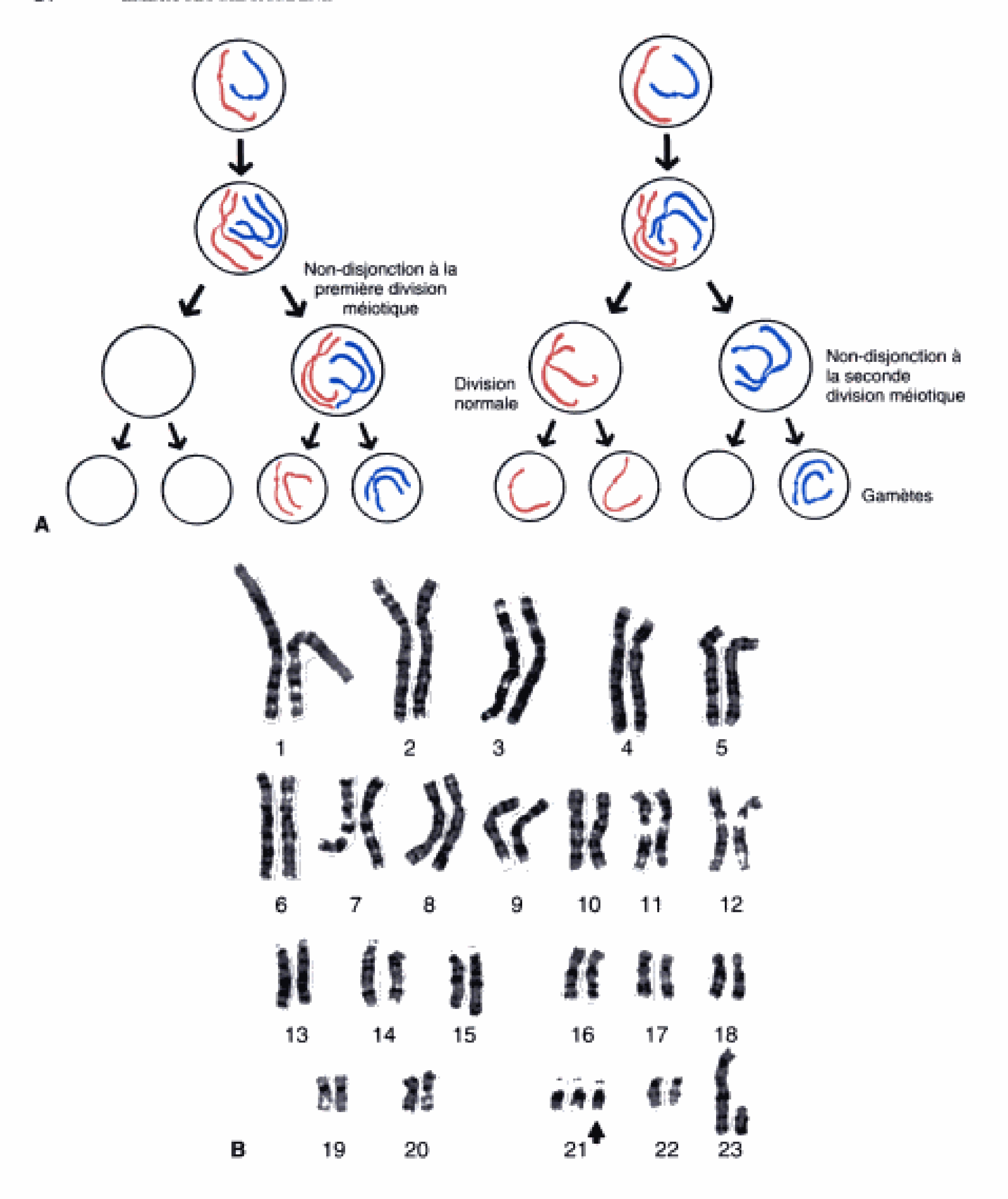


Fig. 1.14 *A* Mécanisme de la non-disjonction chromosomique au cours de la méiose. Un défaut de séparation des chromosomes à deux filaments avant la cytocinèse de la première division méiotique (panneau de gauche) a pour conséquence leur distribution à un seul des gonocytes secondaires (ou au premier globule polaire). Un défaut de séparation des deux filaments d'un chromosome à deux filaments avant la cytocinèse de la seconde division méiotique (panneau de droite) a pour conséquence leur distribution à un seul des gonocytes définitifs (ou au second globule polaire). *B* Caryotype d'un garçon atteint de trisomie 21 à l'origine d'un syndrome de Down. (*B*, aimablement offerte par le Dr. Shirley Soukup.)

cours de la segmentation. L'embryon qui résulte d'une telle anomalie se présente comme une **mosaïque** de cellules normales et d'autres porteuses de trisomie. Environ 2 à 5 % des sujets atteints d'un syndrome de Down sont des mosaïques. Suivant l'abondance et la localisation des cellules atteintes, ces sujets peuvent présenter très peu de d'anomalies du syndrome de Down. Cependant, si les cellules de la lignée germinale sont trisomiques, un sujet apparemment normal peut avoir plusieurs cas de syndrome de Down dans sa descendance. La méiose d'une cellule germinale trisomique fournit des gamètes avec une copie du chromosome et d'autres, anormaux, munis de deux copies ; une descendance normale est donc encore possible.

Le syndrome de Down ne résulte pas toujours d'une simple non-disjonction. Il arrive parfois, dans un gamète en formation, que la copie d'un chromosome 21 s'attache à l'extrémité d'un autre, le 14 par exemple, au cours de la première ou de la seconde division méiotique (Fig. 1.15). Cet accident est connu sous le nom de **translocation**. Le zygote résultant de la fusion d'un tel gamète avec un autre, normal, aura deux copies intactes du chromosomes 21 ainsi qu'un chromosome 14 anormal, porteur d'un troisième chromosome 21 (voir Fig. 1.15). Environ 5 % des sujets atteints d'un syndrome de Down sont porteurs de telles translocations.

Les cas où une partie seulement du chromosome 21 a subi une translocation ont permis de déterminer quelles régions doivent être présentes en triple exemplaires pour produire un syndrome de Down. En effet, grâce aux techniques moléculaires, les localisations des gènes responsables des signes caractéristiques de ce syndrome ont été réalisées en construisant des « cartes phénotypiques » du chromosome 21. Ces études impliquent l'existence d'une **région candidate au syndrome de Down** sur le long bras du chromosome 21 (21q22.3) dans l'étiologie de ce syndrome.

L'incidence du syndrome de Down augmente significativement avec l'âge de la mère mais pas avec celui du père. Le risque pour une mère âgée de 30 ans d'avoir un enfant atteint de syndrome de Down est de 1 pour 1.000. Il est de 9 pour 1.000 à 40 ans. Il n'est cependant pas encore établi si une femme âgée libère davantage d'ovocytes atteints de non-disjonction 21 ou si le nombre d'avortements d'embryons trisomiques 21 diminue avec l'âge.

Les trisomies 18, 13, 8 et 9 produisent également des syndromes de développement anormal reconnaissables comme le sont les variations des nombres de chromosomes sexuels. (Les syndromes de Klinefelter et de Turner sont envisagés dans les sections du Ch. 10 consacrées aux applications cliniques et aux principes expérimentaux.) Les embryons **triploïdes** ou **tétraploïdes**, dans lesquels plusieurs copies de l'entièreté du génome sont présentes, peuvent survenir à la suite d'erreurs au moment de la fécondation (voir les sections des applications cliniques et des principes expérimentaux du Ch. 2).

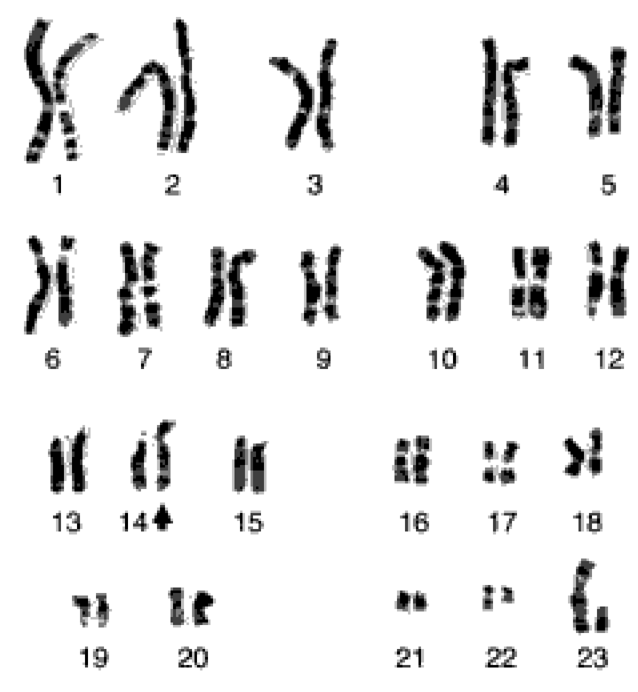


Fig. 1.15 Caryotype d'un garçon avec d'un syndrome de Down provoqué par une translocation du chromosome 21 sur le chromosome 14. (Photographie aimablement fournie par le Dr. Shirley Soukup.)

Plusieurs autres anomalies chromosomiques sont produites lors de la méiose. Dans certains cas, les erreurs de la méiose correspondent à la délétion d'une partie seulement d'un chromosome ou à la duplication de petits segments de chromosome. Des **monosomies partielles**, résultant de la délétion de parties des chromosomes 4, 5 et 9 sont à l'origine de syndromes reconnaissables ; les tumeurs de Wilms du rein sont associées à la délétion d'une région spécifique du chromosome 11. Par ailleurs, la **trisomie partielle** consécutive à la duplication d'un petit segment du chromosome 9 est associée à un syndrome où s'observent des anomalies faciales, de l'hypertonie musculaire et une sténose du pylore. Les autres erreurs qui se rencontrent au cours de

la méiose sont les **inversions** de segments de chromosomes et la formation de **chromosomes annulaires**.

L'analyse chromosomique peut déterminer la source parentale d'une anomalie et fournir une base pour le diagnostic et un traitement éventuel

L'analyse génétique des défauts congénitaux a connu un développement très récent. Jusqu'à la fin des années 1950, le caryotype humain normal n'était pas exactement connu. C'est plus récemment encore que des colorants spéciaux, comme la quinacrine, ont été utilisés pour rendre visibles, dans l'**analyse du caryotype**, les bandes caractéristiques et héréditaires des chromosomes. Au cours de ces quelques dernières années, une technique, appelée **transfert de Southern**, qui utilise des sondes à ADN avec des séquences connues, a permis une analyse plus fine de la structure de l'ADN, assurant la possibilité de déterminer quel parent est à l'origine de l'anomalie chromosomique. Ces techniques sont utilisées dans le conseil génétique. Les cellules sanguines d'un parent potentiel peuvent être examinées pour rechercher les anomalies chromosomiques et des cellules embryonnaires peuvent être recueillies soit dans le liquide amniotique (**amniocentèse**), soit à partir des villosités choriales (**échantillon de villosités choriales**) pour détecter de nombreux troubles, très tôt au cours de la grossesse. Dans une variante de la technique de Southern, les sondes à ADN sont directement attachées à un colorant fluorescent et les loci spécifiques des chromosomes sont identifiés par une technique appelée **hybridation fluorescente in situ.** Elle est particulièrement utile dans la détection de l'**aneuploïdie** (un nombre anormal de chromosomes) ou des translocations. Ces techniques, en plus des modèles animaux, mutants ou transgéniques, et du projet visant à connaître l'entièreté du génome humain, vont accroître considérablement notre compréhension du rôle des facteurs génétiques dans les dysmorphies.

Grâce à une technique, appelée **caryotype spectral** ou **coloration des chromosomes**, les chromosomes humains peuvent être mis en évidence par une combinaison de colorants ou **fluorochromes** de telle manière que chacun d'eux émet un spectre de lumière unique. Un ordinateur est alors utilisé pour étaler tous les chromosomes, chacun avec la couleur qui lui est assignée (Fig. 1.16*A*). Cette technique est particulièrement utile pour détecter les translocations (Fig. 1.16*B*, *C*).

Les techniques contraceptives interfèrent dans une grande variété de mécanismes de la reproduction

Malgré le taux élevé d'avortements spontanés, l'efficience de la reproduction de l'homme est très grande. Pour un couple donné, qui ne pratique pas la contraception et qui a deux rapports sexuels par semaine (répartis au hasard par rapport à l'ovulation), la chance de fécondation d'un ovocyte donné est supérieure à 50 %. Comme la moitié environ de tous les embryons sont voués à un avortement spontané, la probabilité qu'un rapport sexuel par mois aboutisse à une grossesse à terme est donc supérieure à 25 %. Pour des personnes en bonne santé, l'efficacité de la reproduction humaine est donc impressionnante. Dans les couples qui ne pratiquent pas la contraception, il n'est pas rare d'avoir 10 à 20 enfants. Le record, officiellement reconnu, du plus grand nombre d'enfants est 69 ; la mère est une femme russe du XVIIIe siècle. Le *Guinness Book des records du monde* cite le cas d'une femme en vie, de nationalité argentine, qui a donné le jour à 32 enfants vivants. Avec les données actuelles à propos du taux des naissances et de la mortalité infantile, la population mondiale qui est de 5,7 milliards (1996) passera au double et dépassera les 10 milliards en 2050.

La contraception a joué un rôle important dans le planning familial, au cours de l'histoire de l'humanité. Quelques-unes des plus anciennes formes sont de simples **barrières contraceptives** lesquelles sont, encore à l'heure actuelle, parmi les plus utilisées. Bien que le progrès dans le développement de nouvelles méthodes contraceptives ait ralenti au cours des dernières années, les recherches modernes ont été orientées vers des stratégies qui interfèrent dans de nombreux mécanismes physiologiques nécessaires à la conception et qui ont été décrits ci-dessus.

Les barrières contraceptives empêchent les spermatozoïdes d'atteindre l'ovocyte. Un des plus vieux dispositifs contraceptifs est le **préservatif masculin.** Initialement, celui-ci était fait de vessie d'animaux ou de caecum de mouton ; il est actuellement en caoutchouc et son usage est fréquemment associé à celui d'un spermicide chimique. Le préservatif masculin est placé sur le pénis en érection juste avant le début du rapport sexuel. Le **préservatif féminin** est une couche en polyuréthanne disposée de manière à tapisser complètement le vagin ainsi que la région périnéale. L'usage du préservatif féminin a

également été préconisé pour prévenir la propagation des maladies sexuellement transmissibles. D'autres barrières, comme le **diaphragme**, sont introduites dans le vagin de manière à recouvrir le col et sont généralement utilisées avec un spermicide. L'**éponge contraceptive** est un disque en polyuréthanne, imprégné d'un spermicide, qui absorbe les spermatozoïdes déposés dans le vagin.

La pilule contraceptive empêche l'ovulation. Le progrès des connaissances à propos du contrôle endocrinien de l'ovulation ont abouti, au début des années 1960, à la mise au point de la pilule contraceptive (« la pilule »). Les premières pilules libéraient une dose journalière d'œstrogènes ; ceux-ci inhibent l'ovulation en arrêtant les sécrétions d'hormones gonadotropes (FSH et LH) d'origine pituitaire. Dans les pilules modernes, le dosage d'oestrogènes a été réduit et un analogue de la progestérone, la **progestine**, a été ajouté ; le conditionnement est tel que les doses de ces deux hormones varient au cours d'un cycle de 21 jours. Bien que la fonction de la progestérone soit de seconder la grossesse, par son effet sur l'endomètre, elle interfère également dans la libération de FSH et de LH et empêche ainsi l'ovulation. En outre, elle pourrait aussi agir sur la descente de l'ovocyte dans la trompe utérine ou sur la capacitation des spermatozoïdes.

Les injections ou les implantations de progestérone libèrent une dose anti-ovulatoire chronique. Une **préparation dépôt** d'acétate de médroxyprogestérone (Depo-provera) peut être administrée par voie intramusculaire ; cette préparation délivre des taux anti-ovulatoires d'hormone pendant deux à trois mois. De même, des pastilles ou des comprimés ont été mis au point ; implantés sous le derme, ils fournissent de la progestérone pendant un à cinq ans. D'autres dispositifs ont été réalisés en vue de libérer l'hormone dans le tractus génital plutôt que dans le torrent circulatoire. Ces **dispositifs intra-utérins** débitent des taux faibles de progestérone pendant un à quatre ans. Des **anneaux vaginaux**, placés autour du col et enlevés par la femme elle-même, assurent une imprégnation continue de progestérone pendant trois mois.

Des dispositifs intra-utérins non-médicamenteux peuvent interférer dans la fécondation en agissant sur l'ovocyte et sur les spermatozoïdes. Le mécanisme par lequel des dispositifs intra-utérins en forme d'une anse ou d'un T préviennent la conception lorsqu'ils sont insérés dans l'utérus n'est pas encore compris. Initialement, il a été suggéré qu'ils agissaient par irritation de l'endomètre. Cependant, chez les femmes qui ont utilisé ces dispositifs, les examens effectués après un rapport sexuel pratiqué au moment

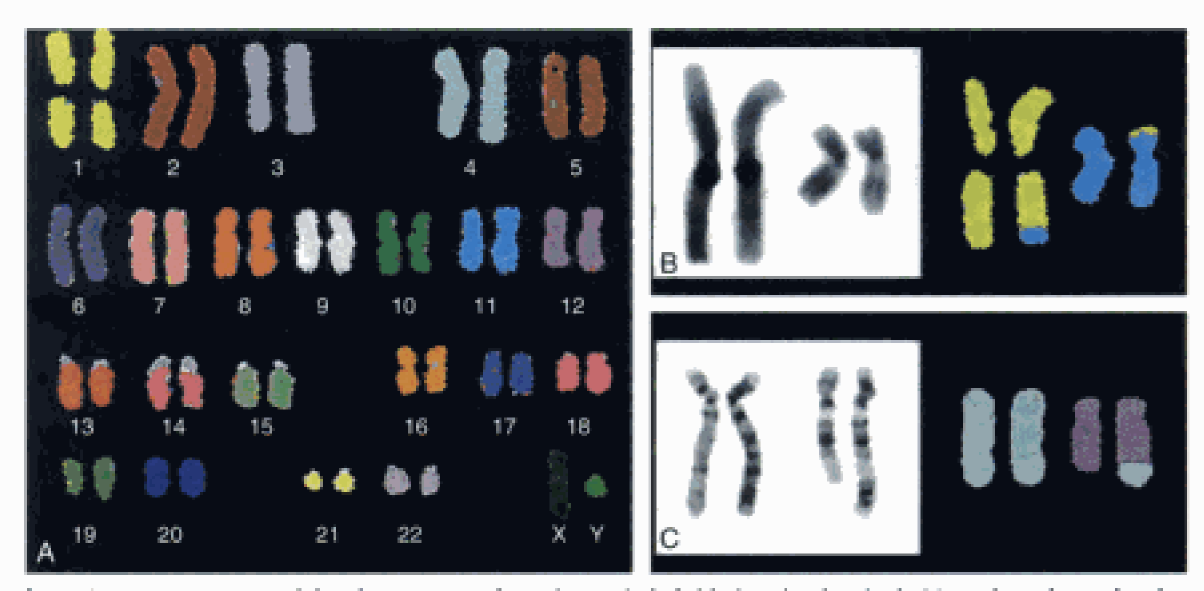


Fig. 1.16 Caryotype spectral des chromosomes humains après hybridation simultanée de 24 sondes colorant les chromosomes de manière combinatoire. *B*, Caryotype des chromosomes des lymphocytes périphériques chez un père dont un enfant a un retard mental. L'analyse conventionnelle des bandes est insuffisante pour mettre en évidence une translocation réciproque entre les chromosomes 1 et 11 (panneau de gauche) alors qu'elle est clairement visible à l'aide du caryotype spectral (panneau de droite). *C*, La mise en évidence des bandes à l'aide du Giemsa, à haute résolution, chez un patient atteint d'ataxie suggère que du matériel du chromosome 4 a subi une translocation sur le chromosome 12 (panneau de gauche). Le fait est confirmé par le caryotype spectral (panneau de droite). (De Schrock E, du Manoir S, Veldman T, et al. 1996. Multicolor spectral karyotyping of human chromosomes. Science 272 : 494.)

de la période fertile ne révèlent pas d'ovocytes fécondés dans l'utérus ou dans la trompe, à l'inverse de ce qui se passe pour les femmes qui n'y ont pas recours. Ces dispositifs doivent donc empêcher la fécondation par des effets sur l'ovocyte ou sur les spermatozoïdes. De même, ils peuvent interférer dans le développement pré-implantaire du zygote.

L'antiprogestérone RU-486 est un produit abortif. Le mécanisme d'action du RU-486 (mifepristone) n'est pas encore connu mais ce produit a une activité potentielle antiprogestérone et peut également stimuler la synthèse de prostaglandine. Administré à dose adéquate, dans les huit semaines qui suivent les dernières règles, le RU-486 peut déclencher la menstruation. Si un fruit de la conception est présent, il sera éliminé avec l'endomètre en desquamation. Une étude à grande échelle, réalisée en France, a montré que la prise simultanée de RU-486 et d'un analogue de la prostaglandine présente un taux d'efficacité de 96 %.

La stérilisation est utilisée dans à peu près un tiers des couples américains. La stérilisation du partenaire mâle (**vasectomie**) ou femelle (**ligature des trompes utérines**) est une méthode efficace de contraception et est souvent choisie par les personnes qui ne souhaitent plus avoir d'enfant supplémentaire. Cependant, ces méthodes impliquent une intervention chirurgicale et leur réversibilité n'est pas garantie.

De nouvelles méthodes de contraception sont nécessaires. Tous les procédés de contrôle des naissances ont des défauts. Certains ont des effets secondaires ; d'autres peuvent soulever des objections ou être considérés comme immoraux ; d'autres encore sont illégaux dans certaines sociétés. Ainsi, par exemple, il n'y a que 50 à 70 % des femmes qui continuent à prendre la pilule après un an. Une plus grande variété de moyens contraceptifs est nécessaire de toute urgence. Néanmoins, par suite de litiges, du changement des moeurs et de l'inaction politique, le développement des moyens de contraception a diminué ces dernières années. Une conséquence est que les taux de grossesses et d'avortements chez les adolescents américains sont les plus élevés du monde industrialisé. Le taux d'avortement, dans plusieurs autres pays où le recours à la contraception est faible (comme l'Union Soviétique), ont également augmenté considérablement. Inversement, il a été suggéré que le faible taux d'avortements aux Pays-Bas peut être expliqué par l'usage répandu des contraceptifs.

De nombreux autres signes indiquent aussi la nécessité d'une meilleure contraception : la croissance explosive de la population humaine, l'épidémie de SIDA, les risques liés à l'exposition chronique aux stéroïdes des pilules contraceptives et la faible efficacité de certains moyens existants. Des études sont en cours en vue de développer certaines nouvelles techniques. Il s'agit, notamment, de spermicides avec une activité antivirale (pour contribuer à diminuer la transmission du SIDA), un inducteur mensuel des règles, un système prédictif fiable de l'ovulation pour les couples désireux de pratiquer un planning familial « naturel », une stérilisation masculine réversible, des pilules contraceptives pour l'homme et des vaccins antifertilité comme celui contre la gonadotrophine chorionique humaine.

La maturation de gamètes humains et de jeunes embryons peut maintenant être assurée en dehors du corps en vue d'aider les couples stériles

On estime qu'environ 15 à 30 % des couples américains ne sont pas fertiles. Un certain nombre de techniques in vitro sont maintenant disponibles pour assister la reproduction lorsque la conception naturelle n'est pas possible. Le développement de milieux de culture et les techniques modernes de culture de tissus ont rendu possible le maintien en vie de gamètes et d'embryons à l'extérieur du corps. Les gamètes et les embryons peuvent également être congelés et stockés, augmentant ainsi les choix dans la reproduction assistée.

Un ovocyte peut être fécondé in vitro avant d'être implanté dans l'utérus. Le procédé de **fécondation in vitro et de transfert d'embryon** est largement utilisé dans les cas d'obstruction des trompes (une conséquence banale des infections pelviennes) qui empêchent soit les spermatozoïdes d'atteindre l'ampoule, soit l'ovocyte fécondé de se rendre dans l'utérus. Dans cette technique, les ovaires de la femme sont d'abord traités de manière à répondre par une **superovulation** (développement simultané de plusieurs follicules mûrs). Ceci est possible par une administration d'une combinaison appropriée d'hormones (habituellement de la gonadotrophine humaine ménopausique en association avec de la FSH à l'état pur avec, parfois, addition de citrate de clomifène). Les ovocytes à maturité sont alors récoltés à partir des follicules, généralement à l'aide d'un laparoscope introduit par une petite incision dans la région ombilicale. Une aiguille introduite dans le vagin et guidée par échographie peut également être utilisée. Une fois recueillis, les ovocytes sont déposés dans un milieu de culture jusqu'à la seconde métaphase méiotique avant d'être fécondés par des sperma-

tozoïdes préalablement soumis à une capacitation. Les zygotes obtenus sont conservés dans le milieu de culture jusqu'au stade de deux ou quatre blastomères (ou davantage) puis insérés dans l'utérus.

Étant donné l'accès à l'ovocyte et au zygote, dans la fécondation in vitro, l'utilisation des globules polaires pour le dépistage génétique des patients qui redoutent la transmission de maladies héréditaires est maintenant à l'étude. Soit le globule polaire est recueilli, sans dommage apparent pour le développement de l'ovocyte ou du zygote, et est soumis à la détection d'aneuploïdie ou de translocations par l'analyse standard du caryotype ou à l'aide de l'hybridation fluorescente in situ et, pour les mutations, à l'aide de techniques comme la **PCR (Polymerase Chain Reaction)**. Cette technique amplifie l'ADN d'un seul globule polaire, en produisant de nombreuses copies pour l'analyse séquentielle. Les inconvénients de l'examen du globule polaire comprennent la contamination par les cellules maternelles, les difficultés d'analyse des premier et second globules polaires (ce qui est plus instructif) et l'absence d'information à propos de la contribution paternelle au zygote. Toutefois, des analyses génétiques similaires peuvent être pratiquées sur un seul blastomère, retiré de l'embryon au cours des premiers stades de la segmentation, rendant par conséquent possible la détection des défauts du génome paternel. Mais, cette technique comporte des risques accrus pour l'embryon et est plus onéreuse. Un avantage substantiel de l'examen du globule polaire ou de la biopsie de blastomère peut être d'éviter un avortement qui pose des dilemmes éthiques et médicaux aux parents.

Les gamètes ou les zygotes peuvent être introduits directement dans l'ampoule de la trompe utérine. Si la fonction tubaire de la femme est normale et que le couple est stérile, par suite d'une déficience innée de la mobilité des spermatozoïdes ou pour l'une ou l'autre raison, une technique, appelée **transfert intratubaire de gamète**, est souvent utilisée. Les ovocytes sont recueillis comme indiqué ci-dessus puis déposés dans le cathéter d'un laparoscope avec des spermatozoïdes soumis préalablement à la capacitation. Les ovocytes et les spermatozoïdes sont introduits ensemble, directement, dans l'ampoule de la trompe utérine, où la fécondation a lieu. La suite du développement s'effectue naturellement. Dans une technique alternative, il y a **transfert intratubaire de zygote** ; les ovocytes sont fécondés in vitro et seuls des zygotes sont introduits dans l'ampoule. Dans les cas où le spermatozoïde est incapable de franchir la zone pellucide, une technique, appelée **injection intracytoplasmique de spermatozoïde** peut être utilisée. Dans ce procédé, un seul spermatozoïde est choisi au microscope, aspiré avec une aiguille et injecté dans le cytoplasme de l'ovocyte. Un risque possible pour le développement de l'embryon peut exister avec cette technique du fait de l'incidence accrue des anomalies chromosomiques et des gènes dans les spermatozoïdes de certains hommes stériles.

Principes expérimentaux

Régulation génétique de la formation, de la prolifération, de la migration et du développement des cellules germinales

UNE CASCADE RÉGULATRICE COMPLEXE CONTRÔLE LE DÉVELOPPEMENT DE LA LIGNÉE GERMINALE CHEZ L'HOMME

Comme discuté au début de ce chapitre, les cellules germinales primordiales de l'homme et de la femme proviennent de l'ectoderme primaire (épiblaste), sont ensuite déplacées vers la vésicule vitelline secondaire (voir Ch. 2) et de là, par des mouvements amiboïdes, migrent, à travers la paroi du tractus digestif et le mésentère dorsal, jusque dans la paroi postérieure du corps où elles participent à l'induction des gonades. Comme beaucoup d'autres processus développementaux, il est maintenant évident que la formation de la lignée germinale est contrôlée par une **cascade de gènes régulateurs** (Fig. 1-17). Cette cascade comprend une séquence d'activation des gènes qui dirige l'induction initiale et le développement, la prolifération, la survie, la migration et la différenciation des cellules germinales primordiales.

Les gènes requis pour l'initiation de la formation des cellules germinales, chez les animaux inférieurs, sont appelés **gènes de l'effet maternel** (voir section des principes expérimentaux du Ch. 3). L'activation de ces gènes maternels dirige la ségrégation du **plasma germinal** (cytoplasme contenant les déterminants de

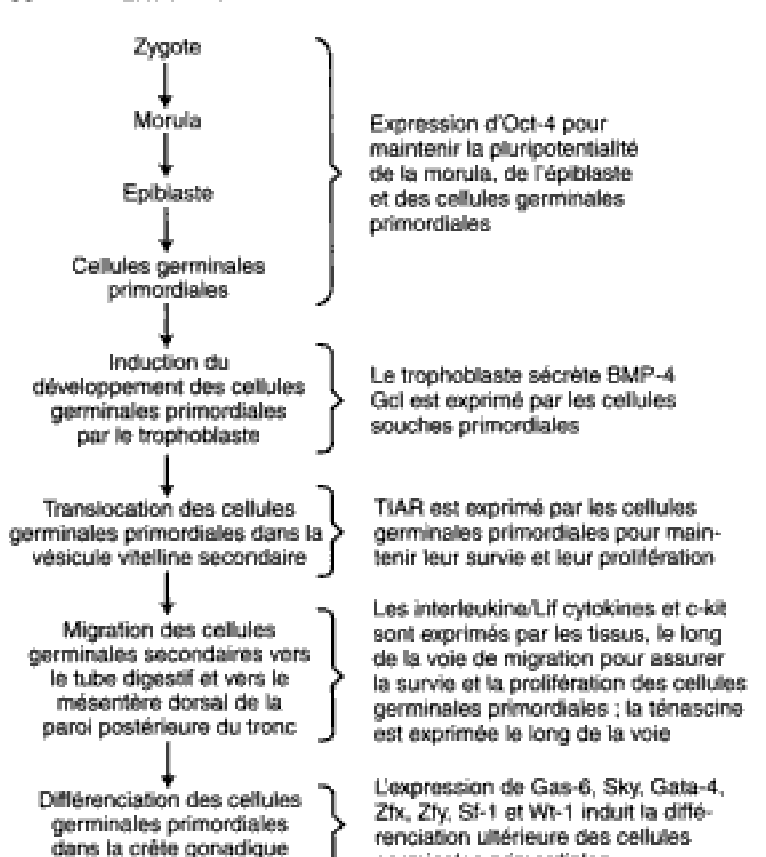


Fig. 1.17 Régulation de la cascade de gènes contrôlant le développement des cellules germinales primordiales.

la lignée germinale) vers une région spécifique du zygote de telle sorte qu'au cours de la segmentation, il est incorporé dans un groupe unique de cellules qui formeront les précurseurs des cellules de la lignée germinale. Au contraire, il est probable que toutes les premières cellules des embryons de mammifères, y compris la morula, sont capables de former des cellules germinales pluripotentes (habilité à donner naissance à de nombreux types cellulaires) mais que cette capacité est d'abord limitée à la masse cellulaire interne puis, à l'épiblaste. Par conséquent, chez les mammifères, l'**initiation du développement de la lignée germinale** requiert l'activation de gènes qui maintiennent l'état pluripotent dans les précurseurs de cette lignée. Un tel gène semble encoder un régulateur dans le domaine de la transcription (Oct-4). Son activité est présente dans toutes les cellules de la morula puis, uniquement dans la masse cellulaire interne. Elle est ensuite limitée à l'épiblaste et finalement aux cellules présomptives de la lignée germinale uniquement.

Le **développement ultérieur de la lignée germinale** requiert l'activation de gènes qui initient la différenciation des précurseurs de la lignée germinale dans l'épiblaste. Ce processus semble nécessiter un signal inducteur du trophoblaste (voir discussion de l'induction dans la section des principes expérimentaux du Ch. 3). Un tel candidat à ce rôle est la Bmp-4 (Bone morphogenetic protein-4). Apparemment, cette molécule active les gènes, comme le « germ cell-less »(Gcl) dans les cellules germinales présomptives de l'épiblaste.

Lorsque ces cellules sont déplacées vers la vésicule vitelline (voir Fig. 1.14), leur **prolifération** et leur **survie** sont assurées par l'expression de **facteurs trophiques** dans les cellules germinales primordiales ou dans les cellules qui leur sont associées. Un facteur trophique exprimé par les cellules germinales primordiales et requis pour leur survie précoce et leur prolifération est la protéine TIAR s'unissant à l'ARN. De nombreux autres facteurs trophiques semblent requis pour la survie et la prolifération des cellules germinales primordiales, tout au long de leur migration, depuis la vésicule vitelline jusqu'à l'intestin et le mésentère dorsal et puis, jusqu'à la paroi dorsale du corps. Ces facteurs comprennent ceux qui ont été exprimés par les tissus, le long du trajet, notamment le c-kit ligand (facteur des cellules souches) et des membres de la famille interleukine/Lif cytokine.

D'autres facteurs, comprenant des protéines de la matrice extracellulaire, doivent également être exprimées par les cellules le long du chemin parcouru pour

diriger la migration des cellules germinales primordiales de la vésicule vitelline vers l'intestin, le mésentère dorsal et puis vers la crête génitale (gonade présomptive), dans la paroi dorsale du corps. Un de ces facteurs peut être la ténascine c, mais quelques autres candidats ont été identifiés chez les mammifères.

Finalement, une fois que les cellules germinales primordiales sont arrivées dans les gonades présomptives, de nombreux gènes doivent être exprimés pour **diriger la différenciation finale des cellules de la lignée germinale.** Ces gènes comprennent ceux qui encodent le facteur de signalisation Gas-6 et son récepteur tyrosine kinase (Sky), le facteur de transcription Gata-4 et les protéines avec doigt de zinc Zfx (chez les femelles) et Zfy (chez les mâles). Plusieurs de ces facteurs et d'autres, comme Sf-1 et Wt-1 sont envisagés dans la section des principes expérimentaux du Ch. 10.

Les études des gènes régulateurs des cellules germinales primordiales peuvent révéler les mécanismes de la formation d'un tératome. Les tératomes humains à cellules extragonadiques pluripotentes constituent une classe rare de tumeurs à phénotype variable et dont l'origine est controversée. Ils peuvent se former dans la région sacro-coccygienne (le plus souvent chez des enfants), dans le médiastin (le plus souvent chez l'homme adulte) ou dans des sites rétropéritonéaux, cervicaux ou crâniens. Leur pluripotentialité est établie par leur capacité à former une variété de structures anatomiques définies, notamment des cheveux, des dents, de la glande pituitaire et même un oeil complètement formé. Il a été suggéré que certains tératomes pourraient provenir de cellules germinales primordiales qui ont migré de manière atypique vers leur localisation ectopique définitive à partir de différents endroits de leur parcours normal. Dans d'autres cas, il est admis que le tératome peut provenir de cellules souches de la lignée germinale qui se sont transformées dans la gonade elle-même. Peut-être que lorsque des gènes supplémentaires contrôlant le développement normal des cellules germinales primordiales chez l'homme seront identifiés, il sera possible d'utiliser une stratégie génétique plus spécifique pour identifier les sites d'origine et les disruptions génétiques qui conduisent au développement de quelques-unes de ces tumeurs.

MANIPULATION DU GÉNOME DE MAMMIFÈRE

Récemment, plusieurs voies de recherches ont abouti à la mise au point de techniques par lesquelles il est possible d'insérer, dans le génome de mammifère, des séquences spécifiques d'ADN dans leurs localisations correctes. Ces techniques donnent aux chercheurs le pouvoir d'altérer et de manipuler le génome et d'analyser en détail son fonctionnement. Des modèles animaux de maladies génétiques humaines peuvent être fabriqués en altérant des gènes spécifiques normaux. En outre, la capacité de corriger des gènes défectueux jette les bases du développement de techniques susceptibles de traiter les maladies génétiques.

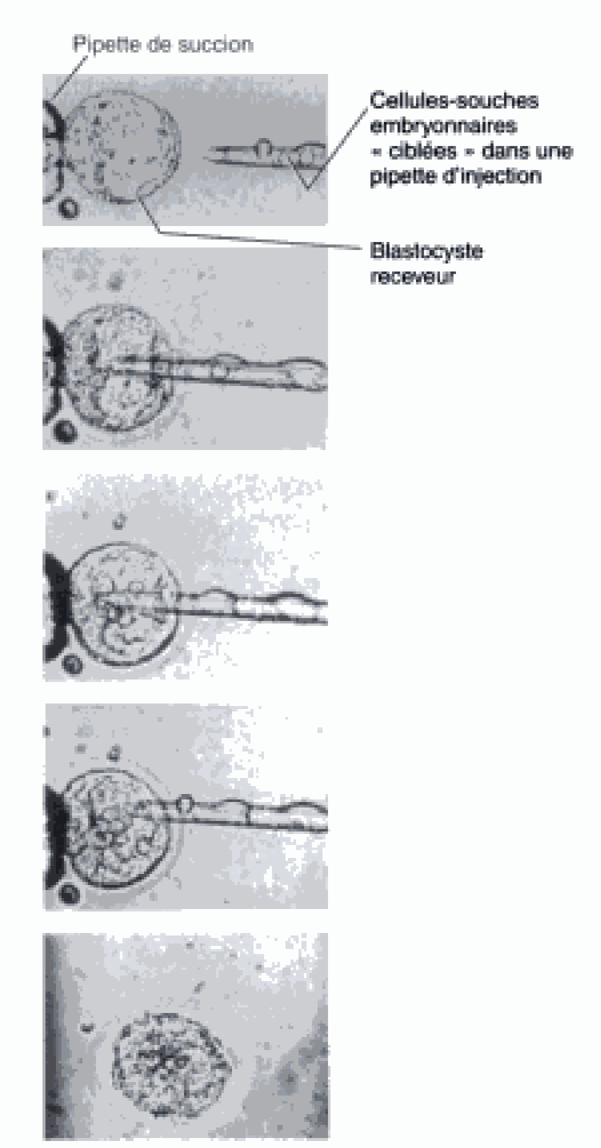


Fig. 1.18 Technique de création d'une injection chimère par introduction, dans un blastocyste, de cellules souches embryonnaires modifiées génétiquement (« ciblées »). Le blastocyste est maintenu à l'extrémité d'une pipette de succion et les cellules souches sont injectées dans la cavité du blastocyste, à l'aide d'une très fine aiguille en verre, de manière à être incorporées dans la masse cellulaire interne de l'hôte. (Photographies aimablement offertes par les Drs. Achim Gossler, Thomas Doetschman et Rolf Kemler.)

Des animaux transgéniques peuvent être produits en injectant de l'ADN dans le pronucléus mâle de l'oeuf fécondé. Un animal transgénique est celui dont le génome a été altéré par l'introduction de séquences d'ADN d'un donneur. La voie la plus directe pour constituer un animal transgénique consiste à introduire beaucoup de copies de la séquence de l'ADN donneur dans le pronucléus mâle d'un œuf fécondé (le pronucléus s mâle est utilisé parce qu'il est plus gros que le pronucléus femelle.). L'ADN injecté est parfois intégré de manière stable dans les chromosomes de l'hôte et, dans beaucoup de cas, le gène du donneur est exprimé. Par exemple, dans une expérience pilote, un gène de l'hormone de croissance, zinc dépendant, du rat a été introduit dans le génome d'une série de souris. Lorsque du zinc a été ajouté à l'eau de boisson, pour permettre l'expression de ce gène, ces souris transgéniques ont grandi deux fois plus vite que les animaux contrôles.

L'ADN peut être ciblé vers une localisation génomique spécifique. L'injection d'ADN dans un œuf fécondé ne permet pas de placer le gène donneur en un endroit spécifique du génome receveur. Cependant, ceci peut être accompli lorsque l'ADN donné est introduit dans les cellules de la masse interne du blastocyste et les quelques cellules dans lesquelles l'ADN est intégré correctement sont identifiées et utilisées pour créer un type spécial d'animal transgénique, appelé **injection chimère**. Par cette voie, les blastocystes sont obtenus à partir des trompes utérines de souris fécondées et mis en culture sur une couche de fibroblastes. La culture amène un groupe de cellules de la masse interne à sortir du blastocyste. Ce groupe de cellules est alors recueilli et remis en culture pour obtenir des lignées stables de **cellules souches embryonnaires** qui sont **totipotentes** (capables de donner naissance à n'importe quel tissu du corps).

Les séquences d'ADN du donneur peuvent être introduites dans ces cellules placées en culture, à l'aide d'une technique appelée **électroporation**. Il s'agit de mélanger une suspension de cellules-souches embryonnaires avec de nombreuses copies de l'ADN donneur et de faire agir un courant électrique. Celui-ci, apparemment, facilite le mouvement de l'ADN donneur à travers la membrane cellulaire, permettant ainsi à celui-ci de pénétrer dans le noyau. Dans un très petit nombre de cellules, l'ADN introduit est incorporé dans la cible, à l'endroit souhaité du génome, par **recombinaison homologue**. Des marqueurs appropriés des gènes et des techniques de sélection sont utilisés pour isoler et cultiver séparément les rares cellules atteintes.

Les injections chimères peuvent être produites en introduisant, dans un blastocyste normal, les cellules souches embryonnaires contenant le transgène. Pour donner naissance à une souris transgénique contenant le nouvel ADN, des cellules-souches embryonnaires, par groupes de 8 à 12, sont injectées dans la cavité des blastocystes de souris normales où elles se combinent à celles de la masse interne et participent à la formation de l'embryon (Fig. 1.18). Les blas-



Fig. 1.19 Portée de souris transgéniques issues d'un parent chimère. La souris parente de gauche est une injection chimère obtenue par insertion de cellules d'une souris noire dans le blastocyste d'une souris de race agouti (blanche et brune). Cet animal chimère présente l'aspect agouti typique sauf l'existence d'une tache noire sur le front (flèche). Dans l'accouplement avec une souris noire (parent de droite), on a obtenu deux descendants noirs (rangée inférieure) établissant que la lignée germinale du parent chimère contient, à la fois, des cellules noires et des agouti. (Ce dernier pelage est dominant par rapport au noir.) (Photographie aimablement fournie par les Drs. Achim Gossler, Thomas Doetschman et Rolf Kemler.)

tocystes qui en résultent (appelés **chimères** parce qu'ils sont constitués de cellules de deux sources différentes) sont ensuite implantés dans l'utérus d'une souris en état artificiel de grossesse où ils se développent normalement. En fonction de l'endroit qu'elles occupent dans le disque embryonnaire, les cellules souches peuvent être à l'origine de pratiquement n'importe quel tissu de la souris chimère. Lorsqu'elles contribuent à la formation de la lignée germinale, les gènes donnés peuvent être transmis à la descendance (Fig. 1.19). Les gènes dominants donnés peuvent apparaître immédiatement ; s'ils sont récessifs (comme c'est souvent le cas), un programme d'hybridation est à mettre en place pour obtenir une souche homozygote où le gène est exprimé.

La technique du ciblage des gènes peut avoir un impact considérable sur la compréhension et le traitement des maladies héréditaires. Les techniques de ciblage des gènes sont utilisées pour développer des modèles animaux de plusieurs maladies de l'homme, notamment la neurofibromatose, le diabète sucré, la fibrose kystique, le syndrome de Lesch-Nyhan et le rétinoblastome. L'application actuelle de ces techniques à la correction des troubles génétiques est moins avancée. Elles ont, cependant, déjà été utilisées pour « traiter » les cellules de la lignée germinale de souris atteintes de troubles héréditaires et dont la descendance est devenue saine (voir Ch. 15).

LECTURES CONSEILLÉES

Embryologie descriptive

Aitken RJ. 1995. The complexities of conception. Science 269 : 39

Archer DF, Zeleznik AJ, Rockette HE. 1988. Ovarian follicular maturation in women. II. Reversal of estrogen inhibited ovarian folliculogenesis by human gonadotropin. Fertil Steril 50 : 555

Byskov AG. 1986. Differentiation of the mammalian embryonic gonad. Physiol Rev 66 : 71

Clermont Y. 1972. Kinetics of spermatogenesis in mammals : seminiferous epithelium cycle and spermatogonial renewal. Physiol Rev 52 : 198

DeSousa PA, Valdimarsson G, Nicholson BJ, Kidden GM. 1993. Connexin traffiking and the control of gap junction assembly in mouse preimplantation embryos. Development 117 : 1355

Eddy EM, Clark JM, Gong D, Fenderson BA. 1981. Origin and migration of primordial germ cells in mammals. Gamete Res 4 : 333

Enders AC, Hendrickx AG, Schlake S. 1983. Implantation in the Rhesus monkey : initial penetration of the endometrium. Am J Anat 167 : 275

Gilman J. 1948. The development of the gonads in man, with consideration of the role of fetal endocrines and the histogenesis of ovarian tumors. Contrib Carnegie Inst 32 : 81

Hammen R. 1944. Studies on Impaired Fertility in Man with Special Reference to the Male. p 206. Munksgaard and Milford, Copenhagen

Hertig AT, Rock J, Adams EC. 1956. A description of 34 human ova within the first 17 days of development. Am J Anat 98 : 435

Hillman N, Sherman MI, Graham C. 1972. The effect of spatial arrangement on cell determination during mouse development. J Embryol Exp Morphol 18 : 263

Lawson KA, Hage J. 1994. Clonal analysis of the origin of primordial germ cells in the mouse. CIBA Symp. 182. Germline Development. John Wiley and Sons, New York

Luckett WP. 1978. Origin and differentiation of the yolk sac and extraembryonic mesoderm in presomite human and rhesus monkey embryos. Am J Anat 152 : 59

O'Rahilly R. 1973. Developmental stages in human embryos. A. Embryos of the first three weeks (stages 1 — 9). Carnegie Inst Wash Publ, p. 531

Pedersen RA, Wu K, Balakier H. 1986. Origin of the inner cell mass in mouse embryos : cell lineage analysis by microinjection. Dev Biol 117 : 581

Pelletier RM, Friend DS. 1983. Development of membrane differentiations in the guinea pig spermatid during spermiogenesis. Am J Anat 167 : 119

Pincus G, Enzmann EV. 1935. The comparative behavior of mammalian eggs in vivo and in vitro. I. The activation of ovarian eggs. J Exp Med 62 : 665

Russell LD. 1980. Sertoli-germ cell interactions : a review. Gamete Res 3 : 179

Schultz RM, Endo Y, Mattei P, Kurazawa S, Kopf GS. 1988. Egg induced modifications of the mouse zona pellucida. Prog Clin Biol Res 284 : 77

Smith C, Moore HDM, Hearn JP. 1987. The ultrastructure of early implantation in the marmoset monkey (Callitrix jacchus). Anat Embryol 175 : 399

Tarkowski AK, Wroblewska J. 1967. Development of blastomeres of mouse eggs isolated at the 4- and 8-cell stage. J Embryol Exp Morphol 18 : 155

Wasserman PM. 1991. Elements of Mammalian Fertilization. Vol. I. Basic Concepts. CRC Press,

Boca Raton, Fla
Witschi E. 1948. Migration of the germ cells of human embryos from the yolk sac to the primitive gonadal folds. Contrib Embryol Carnegie Inst 32 : 67

Applications cliniques

Alvarez F, Brache V, Fernandez E et al. 1988. New insights on the mode of action of intrauterine contraceptive devices in women. Fertil Steril 49 : 768
Bolton VN, Braude PR. 1987. Development of the human preimplantation embryo in vitro. Curr Top Dev Biol 23 : 93
Comhaire FH. 1994. Male contraception : hormonal, mechanical and other. Human Reprod 9 : 22
Connell EB. 1989. Barrier contraceptives. Clin Obstet Gynecol 32 : 377 de Grouchy J, Turleau C. 1984. Clinical Atlas of Human Chromosomes. John Wiley & Sons, New York
Devroey P, Staessen C, Camus M et al. 1989. Zygote intrafallopian transfer as a successfull treatment for unexplained fertility. Fertil Steril 52 : 246
Diczfalusy E, Bygdeman M (eds). 1987. Fertility Regulation Today and Tomorrow. Raven Press, New York
Djerassi C. 1989. The bitter pill. Science 245 : 356
Edward RG. 1994. Implantation interception and contraception. Hum Reprod 9 : 73
Groner Y, Elroy-Stein O, Bernstein Y et al. 1986. Molecular genetics of Down's syndrome : overexpression of transfected human Cu/Zn-superoxide dismutase gene and the consequent physiological changes. Cold Spring Harbor Symp Quant Biol L1 : 381
Hook EB. 1989. Issues pertaining to the impact and etiology of trisomy 21 and other aneuploidy in humans : a consideration of evolutionary implications, maternal age mechanisms, and other matters. Prog Clin Biol Res 311 : 1
Jones KL. 1988. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformations. WB Saunders, Philadelphia
Korenberg JR, Chen XN, Schipper R, et al. 1994. Down syndrome phenotypes : the consequence of chromosome imbalance. Prc Natl Acad Sci USA 91 : 4997
Ketting E, Visser AP. 1994. Contraception in the Netherlands : the low abortion rate explained. Patient Counseling Education 23 : 161
McFarlan D (ed). 1991. Guinness Book of World Records. p. 14. Bantam, New York
McKusick VA. 1989. Mapping and sequencing the human genome. New Engl J Med 320 : 910
Mclaren A. 1988. The IVF conceptus : research today and tomorrow. Ann NY Acad Sci 541 : 639
Morton NE, Chiu D, Holland C, et al. 1987. Chromosome anomalies as predictors of recurrence risk for spontaneous abortion. Am J Med Genet 28 : 353
Silvestre L, Dubois C, Renault M et al. 1989. Voluntary interruption of pregnancy with mifepristone (RU 486) and a prostaglandin analogue : a large scale French experience. N Engl J Med 322 : 645
Steptoe PC, Edwards RG. 1978. Birth after the implantation of a human embryo. Lancet ii : 366
Stewart GD, Hassold TJ, Kurnit DM. Trisomy 21 : molecular and cytogentic studies of nondysjonction. Adv Hum Genet 17 : 99
Temmerman M. 1994. Sexually transmitted diseases and reproductive health. Sexually Transmitted Diseases 21 : 555
Tesarik J, Mendoza L. 1999. In vitro fertilization by intracytoplasmic sperm injection. Bioessays 21 : 791
Verlinsky Y, Kuliev A. 1994. Human preimplantation diagnosis : needs, efficiency and efficacity of genetic and chromosome analysis. [Review] Baillieres Clin Obstet Gynaecol 8 : 177
Wapner RJ, Jackson L. 1988. Chorionic villous sampling. Clin Obstet Gynecol 31 : 328
Wood EC. 1988. The future of in vitro fertilization. Ann NY Acad Sci 541 : 715
Wu FCW. 1988. Male contraception : current status and future prospects. Clin Endocrinol 29 : 443
Zipursky A, Poon A, Doyle J. 1992. Leukemia in Down Syndrome : a review. Pediatr Hematol Oncol 9 : 139

Principes expérimentaux

Capecchi MR. 1989. The new mouse genetics : altering the genome by gene targeting. Trends Genet 5 : 70
Chagant RS, Houldsworth J. 1998. The cytogenetic theory of the pathogenesis of human adult male germ cells tumors. APMIS 106 : 80
Doetschman TC. 1989. Gene targeting in embryonic stem cells. p. 89. *In* First N, Haseltine FP (eds) : Transgenic Animals in Medicine and Agriculture (The Biotechnology Series). Butterworth, Stoneham, MA
Doetschman TC, Gregg RG, Maeda N, et al. 1987. Targeted correction of a mutant HPRT gene in mouse embryonic stem cells. Nature (London) 330 : 576
Frohman MA, Martin GR. 1989. Cut, paste, and save : new approaches to altering specific genes in mice. Cell 56 : 145
Gordon JW. 1989. Transgenic animals. Int Rev Cytol 115 : 171
Jaenisch R. 1988. Transgenic animals. Science 240 : 1468
Kim HS, Smithies O. 1988. Recombinant fragment assay for gene targeting based on the polymerase chain reaction. Nucleic Acids Res 16 : 8887
Piccolo S, Sasai Y, Lu B, De Robertis EM. 1996. Dorsoventral patterning in Xenopus : Inhibition of ventral signals by direct binding of chordin to BMP-4. Cell 86 : 589
Prather RS, Hageman LJ, First NL. 1989. Preimplantation mammalian aggregation and injection chimeras. Gamete Res 22 : 233
Robertson E, Bradley A, Kuehn MR, Evans MJ. 1986. Germ-line transmission of genes introduced into cultured pluripotential cells by a retroviral vector. Nature (London) 323 : 445

Tarkowski AK. 1961. Mouse chimeras developed from fused eggs. Nature (London) 190 : 857

Tian Q, Frierson HF, Krystal GW, Moskaluk CA. 1999. Activating *c-kit* gene mutations in human germ cell tumors. Am J Pathol 154 : 1643

Wylie C. 1999. Germ cells. Cell 96 : 165



2

La deuxième semaine

Développement du disque embryonnaire didermique et établissement de la circulation utéro-placentaire

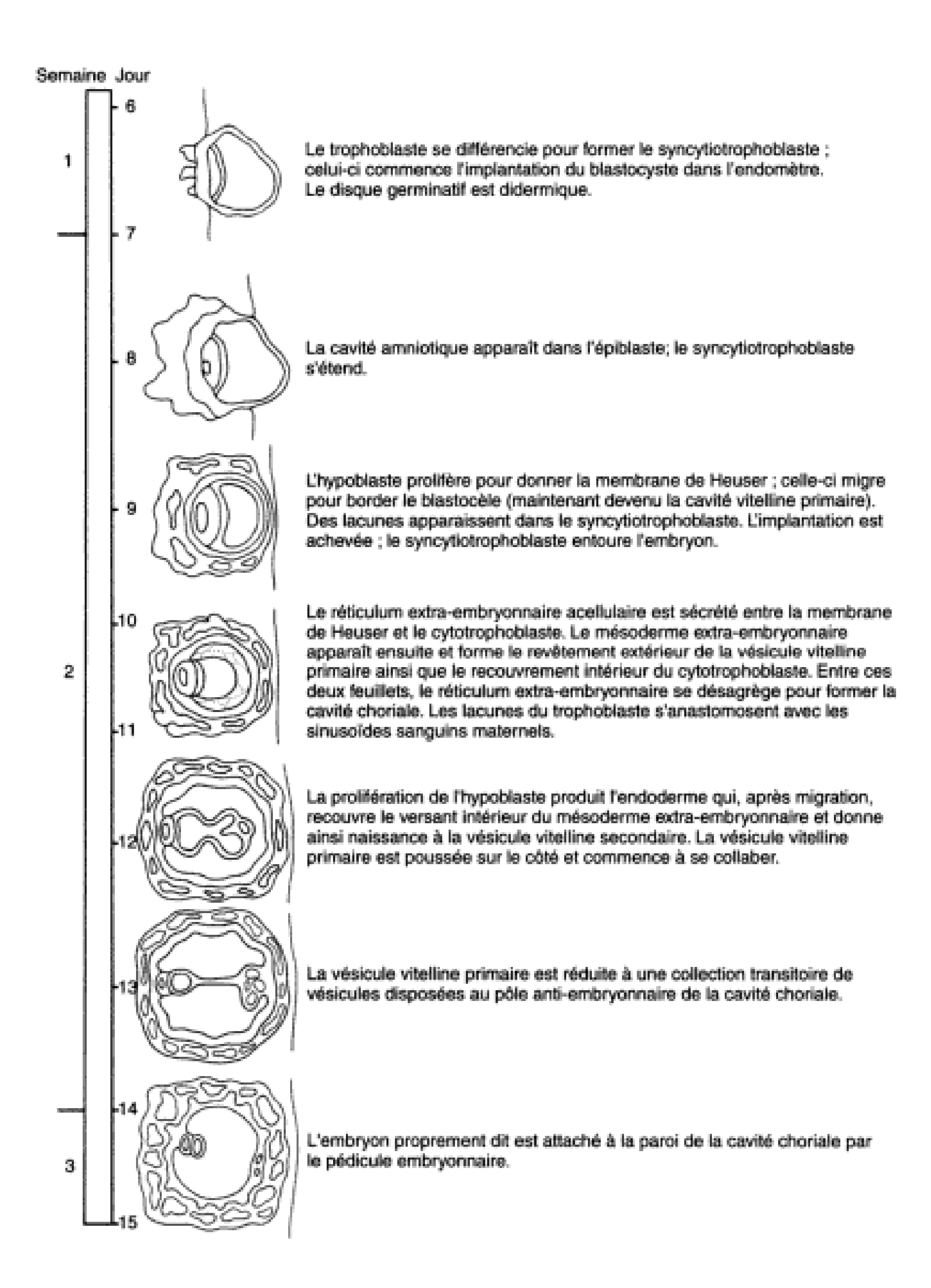
Résumé

Comme indiqué dans le chapitre précédent, le zygote subit, au cours de la première semaine, la segmentation en vue de sa transformation en un blastocyste constitué de deux masses cellulaires, une interne ou embryoblaste et une externe ou trophoblaste. Au début de la deuxième semaine, l'embryoblaste se partage en deux feuillets l'**épiblaste** ou **ectoderme primaire** et l'**hypoblaste** ou **endoderme primaire**. Cet événement traduit l'établissement de l'axe dorso-ventral de l'embryon. Une cavité, appelée **cavité amniotique**, se développe ensuite, dans l'épiblaste, lorsqu'une couche de cellules dérivées de ce dernier s'amincit pour devenir la **membrane amniotique**. Le reste de l'épiblaste et l'hypoblaste constituent maintenant le **disque embryonnaire didermique** ; il est situé entre la cavité amniotique et le blastocèle. Les cellules de ce disque sont à l'origine de l'**embryon proprement dit** mais également d'une partie des **membranes extra-embryonnaires**. Au cours de la deuxième semaine, l'hypoblaste envoie deux ondes de cellules endodermiques pour border successivement le blastocèle. La première de ces ondes transforme le blastocèle en vésicule vitelline primaire ; la seconde assure le passage de cette dernière à la vésicule vitelline secondaire ou lécithocèle.

Au milieu de la deuxième semaine, la face interne du cytotrophoblaste et la face externe de la vésicule vitelline et de l'amnios sont recouvertes par un nouveau tissu, le **mésoderme extra-embryonnaire**. L'origine de celui-ci prête à discussion. Une nouvelle cavité, la **cavité choriale** ou **coelome extra-embryonnaire**, se développe entre les deux feuillets du mésoderme extra-embryonnaire.

Dans le même temps, l'implantation se poursuit, essentiellement par l'intermédiaire du trophoblaste. La couche cellulaire de celui-ci, appelée maintenant **cytotrophoblaste,** envahit activement l'endomètre et attire le blastocyste dans la paroi utérine. Elle est également à l'origine d'une couche syncytiale, périphérique, le syncytiotrophoblaste. Ces couches du trophoblaste entrent exclusivement dans la constitution des membranes extra-embryonnaires et non de l'embryon lui-même. Au cours de la deuxième semaine, le mésoderme extra-embryonnaire, le cytotrophoblaste et le syncytiotrophoblaste commencent, avec l'utérus, à former le **placenta**. Les tissus fœtaux forment des excroissances, les **villosités choriales**, qui envahissent les sinus sanguins maternels.

De nombreux événements se produisent par paires au cours de la deuxième semaine. Bien qu'elle souffre d'exceptions, cette « règle des deux » représente un moyen mnémotechnique commode pour se souvenir de ce qui se passe durant cette période du développement. Au cours de la deuxième semaine, l'embryoblaste se divise en deux feuillets, l'épiblaste et l'hypoblaste. Le trophoblaste se partage également en deux couches, le cytotrophoblaste et le syncytiotrophoblaste. Le blastocèle se remanie deux fois, se transformant d'abord en vésicule vitelline primaire puis en vésicule vitelline secondaire. Deux nouvelles cavités apparaissent, la cavité amniotique et la cavité choriale ; le mésoderme extra-embryonnaire se partage en deux couches qui bordent cette dernière cavité.



Échelle temps. Seconde semaine du développement.

LE SYNCYTIOTROPHOBLASTE CONTRIBUE À L'IMPLANTATION DE L'EMBRYON DANS L'ENDOMÈTRE

Comme indiqué dans le premier chapitre, le blastocyste adhère à la paroi utérine à la fin de la première semaine. Le contact avec l'endomètre induit la prolifération du trophoblaste au niveau du bouton embryonnaire. Certaines cellules en voie de prolifération perdent leur membrane et se réunissent en un syncytium (une masse cytoplasmique au sein de laquelle de nombreux noyaux sont dispersés) appelé **syncytiotrophoblaste** (Fig. 2.1).

Au contraire, les cellules du trophoblaste, qui forment la paroi du blastocyste, conservent leur membrane et constituent le **cytotrophoblaste**. Le syncytiotrophoblaste augmente de volume, au cours de la seconde semaine, au fur et à mesure que des cellules se détachent du cytotrophoblaste en prolifération, au niveau du bouton embryonnaire, pour fusionner avec le syncytium (Fig. 2.2 et 2.3).

Entre les jours 6 et 9, l'embryon est totalement implanté dans l'endomètre, essentiellement par suite des activités d'une sous-population très invasive du syncytiotrophoblaste. Des enzymes protéolytiques, comprenant plusieurs métalloprotéinases, sont sécrétés par celui-ci en vue de briser la matrice extracellulaire disposée entre les cellules endométriales. Des prolongements du syncytiotrophoblaste s'étendent ensuite entre les cellules endométriales séparées les unes des autres, et attirent l'embryon dans l'épaisseur de la paroi utérine (voir Fig. 2.1 et 2.2). Avec le progrès de l'implantation, le syncytiotrophoblaste en expansion entoure progressivement le blastocyste. À l'exception d'une petite région située au pôle anti-embryonnaire, celui-ci est entièrement recouvert, au jour 9, par une épaisse couche de syncytiotrophoblaste (voir Fig. 2.3). Le petit orifice marquant le point de l'épithélium endométrial où le blastocyste est implanté est indiqué par un bouchon de matériel acellulaire, le **bouchon de fibrine**.

L'EMBRYOBLASTE SE PARTAGE EN ÉPIBLASTE ET HYPOBLASTE

Déjà avant que ne débute l'implantation, les cellules de l'embryoblaste commencent à se différencier en deux feuillets. Au jour 8, l'embryoblaste comprend une couche externe, bien distincte, de cellules cylindriques, formant l'**épiblaste** ou **ectoderme primaire** et une couche interne, de cellules cuboïdales, appelée **hypoblaste** ou **endoderme primaire** (voir Fig. 2.2). Il est admis que la position relative d'une cellule dans la masse interne de la morula intervient dans sa différenciation en épiblaste ou hypoblaste ; il tombe sous le sens que l'épiblaste provient des cellules les plus internes de la masse. Une membrane basale, extracellulaire, est déposée entre les deux feuillets, dès que ceux-ci sont individualisés. L'embryoblaste à deux

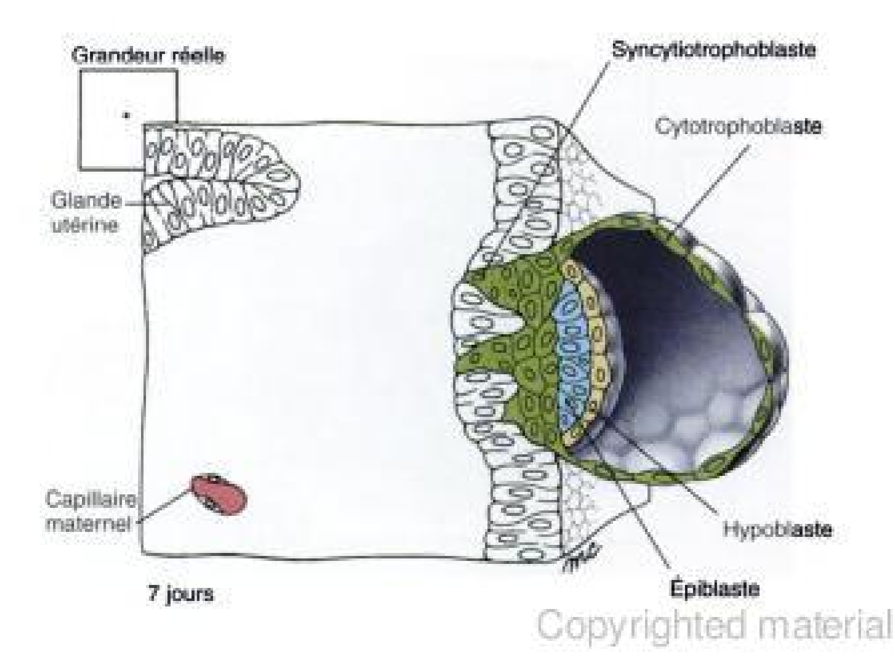


Fig. 2.1 À 7 jours, le blastocyste nouvellement éclos arrive au contact de l'endomètre et commence son implantation. Au pôle embryonnaire du blastocyste, le trophoblaste prolifère pour former le syncytiotrophoblaste qui s'insinue entre les cellules endométriales en attirant le blastocyste dans la paroi utérine. Le disque embryonnaire est didermique, comprenant un épiblaste et un hypoblaste.

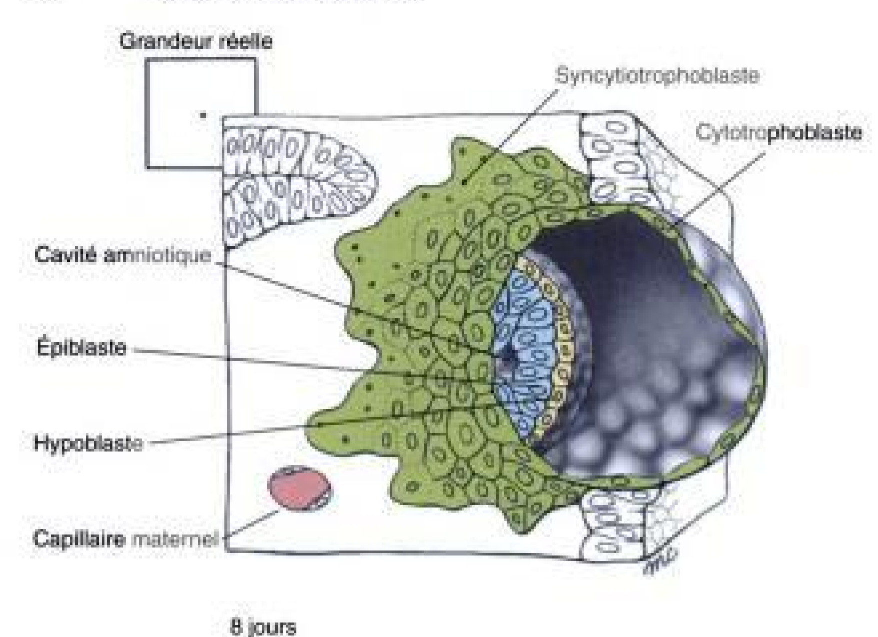


Fig. 2.2 À 8 jours, la cavité amniotique est apparue dans l'épiblaste et des cellules de ce dernier commencent à se différencier en amnioblastes, à l'origine de la membrane amniotique. L'implantation se poursuit et le syncytiotrophoblaste continue de croître pour recouvrir une plus grande partie du blastocyste.

couches qui résulte de cette séparation est un **disque embryonnaire didermique**.

LA CAVITÉ AMNIOTIQUE SE DÉVELOPPE DANS L'ÉPIBLASTE

La première cavité nouvelle qui se forme au cours de la deuxième semaine — la **cavité amniotique** — apparaît au jour 8, lorsque du liquide commence à se rassembler entre les cellules de l'épiblaste (Fig. 2.2). Une couche de cellules épiblastiques est progressivement déplacée, vers le pôle embryonnaire, par le liquide qui s'accumule ; elle se différencie en une fine membrane qui sépare la nouvelle cavité du cytotrophoblaste. Cette membrane est appelée **membrane amniotique** ; ses cellules sont les **amnioblastes** et la nouvelle cavité, l'**amnios** ou **cavité amniotique** (voir Fig. 2.3). Plus petite au début, que le blastocèle, la cavité amnio-

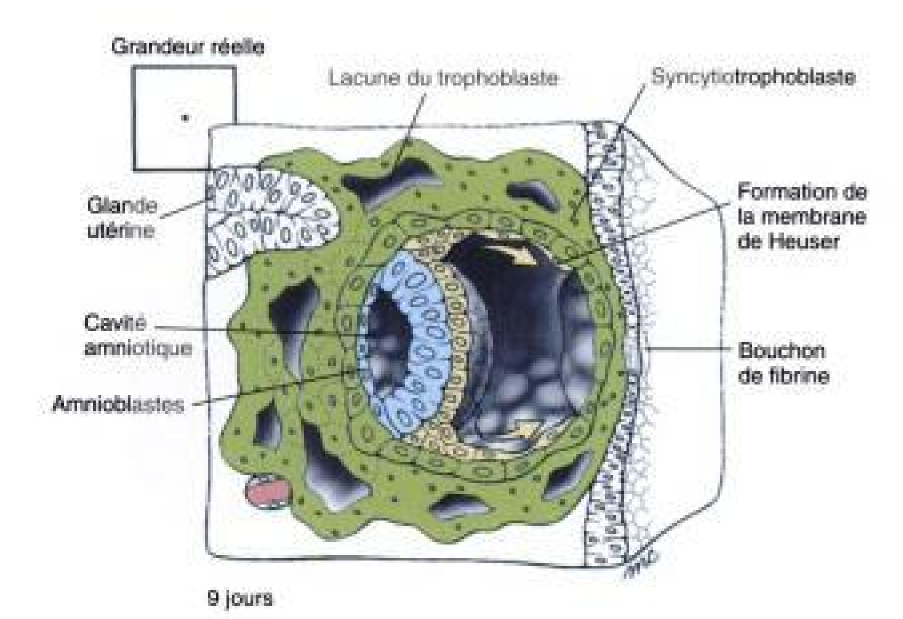


Fig. 2.3 À 9 jours, l'embryon est complètement implanté dans l'endomètre. La cavité amniotique s'étend et l'hypoblaste commence à proliférer et à migrer pour recouvrir le cytotrophoblaste et former la membrane de Heuser. Les lacunes du trophoblaste apparaissent dans le syncytiotrophoblaste qui, maintenant, entoure complètement l'embryon. Le point d'implantation est marqué par un caillot de fibrine, à la surface endométriale.

tique s'accroît sans cesse ; à la huitième semaine, elle entoure complètement l'embryon (voir Fig. 6.12).

LA FORMATION DE LA VÉSICULE VITELLINE ET DE LA CAVITÉ CHORIALE N'EST PAS BIEN COMPRISE

Deux membranes successives migrent à partir de l'hypoblaste pour recouvrir le blastocèle et transformer celui-ci en une vésicule vitelline primaire, d'abord, en vésicule vitelline définitive, ensuite. Un nouvel espace, la cavité choriale, sépare l'embryon avec son amnios et sa vésicule vitelline de la paroi externe du blastocyste, appelée maintenant **chorion**.

L'hypoblaste est à l'origine de l'endoderme extra-embryonnaire qui tapisse la vésicule vitelline primaire

Au jour 8, les cellules situées à la périphérie de l'hypoblaste nouvellement constitué commencent à migrer à la face interne du cytotrophoblaste tout en devenant aplaties et squameuses. Au jour 12, elles forment une fine membrane d'**endoderme extra-embryonnaire** qui tapisse complètement l'ancien blastocèle (Fig. 2.4*A*). Ce revêtement, appelé **membrane exocoelomique** ou **membrane de Heuser**, transforme le blastocèle initial en **vésicule vitelline primaire** ou **cavité exocoelomique**. Dès la constitution de celle-ci, une épaisse couche d'un matériel acellulaire, lâche et réticulé, le **réticulum extra-embryonnaire**, est sécrété entre la membrane de Heuser et le cytotrophoblaste (voir Fig. 2.4 *A*).

La cavité choriale est produite en conjonction avec le développement du mésoderme extra-embryonnaire

Bien que le réticulum extra-embryonnaire puisse contenir quelques cellules d'origine hypoblastique, il n'y a pas de doute que celui-ci s'enrichit, au jour 12 ou 13, d'une population distincte de cellules du **mésoderme extra-embryonnaire**. Une discussion existe à propos de l'origine de ce tissu tout comme en ce qui concerne le mécanisme par lequel il se distribue en deux couches autour de la nouvelle **cavité choriale** (**coelome extra-embryonnaire**) qui se forme entre la vésicule vitelline et le cytotrophoblaste. D'après une théorie, les cellules du mésoderme extra-embryonnaire proviennent de l'épiblaste de l'extrémité caudale du disque embryonnaire didermique et migrent pour se disposer en deux feuillets qui tapissent, l'un, la face externe de la membrane de Heuser, l'autre, la face interne du cytotrophoblaste (Fig. 2.4*B*). Le réticulum extra-embryonnaire, emprisonné entre ces deux feuillets de mésoderme extra-embryonnaire, se désagrège alors pour faire place à du liquide, formant la cavité choriale (Fig. 2.4*C* et 2.5*A*).

Au fur et à mesure que grandit la cavité choriale, au cours de la deuxième semaine, le développement et la migration du mésoderme extra-embryonnaire ont pour effet de séparer progressivement l'amnios du cytotrophoblaste. Au jour 13, le disque embryonnaire, avec son amnios, dorsal, et sa vésicule vitelline, ventrale, apparaît suspendu dans la cavité choriale, uniquement relié par un épais cordon de mésoderme, le **pédicule embryonnaire** (Fig. 2.6).

LA VÉSICULE VITELLINE DÉFINITIVE EST FORMÉE PAR UNE NOUVELLE VAGUE DE CELLULES QUI MIGRENT DEPUIS L'HYPOBLASTE ET DÉPLACENT LA MEMBRANE DE HEUSER

Au jour 12, les cellules de l'hypoblaste recommencent à proliférer et à migrer (Fig. 2.5*A*). Lorsque cette nouvelle vague de cellules cuboïdales se répand pour tapisser la face interne du mésoderme extra-embryonnaire, l'ancienne vésicule vitelline primaire est refoulée vers le pôle anti-embryonnaire. Elle se détache ensuite de l'embryon et se désagrège en une collection de **vésicules exocoelomiques** (voir Fig. 2.5*B*). Au jour 13, ces vésicules peuvent être observées au pôle anti-embryonnaire où elles finissent par disparaître (Fig. 2.5*C* et 2.6). L'espace correspondant au blastocèle puis à la vésicule vitelline primaire devient donc la **vésicule vitelline secondaire** ou **définitive**.

Au cours de la quatrième semaine, cette dernière cavité représente une structure majeure de l'embryon, à laquelle plusieurs fonctions importantes et précoces sont dévolues. Le mésoderme extra-embryonnaire, formant le feuillet externe de la paroi de la vésicule vitelline, est un site majeur de l'**hématopoïèse** (formation de sang). Les cellules à l'origine de ces premières parois endothéliales et les cellules souches de l'hématopoïèse migrent dans la vésicule vitelline à partir de l'ectoderme primaire. Le développement coordonné de

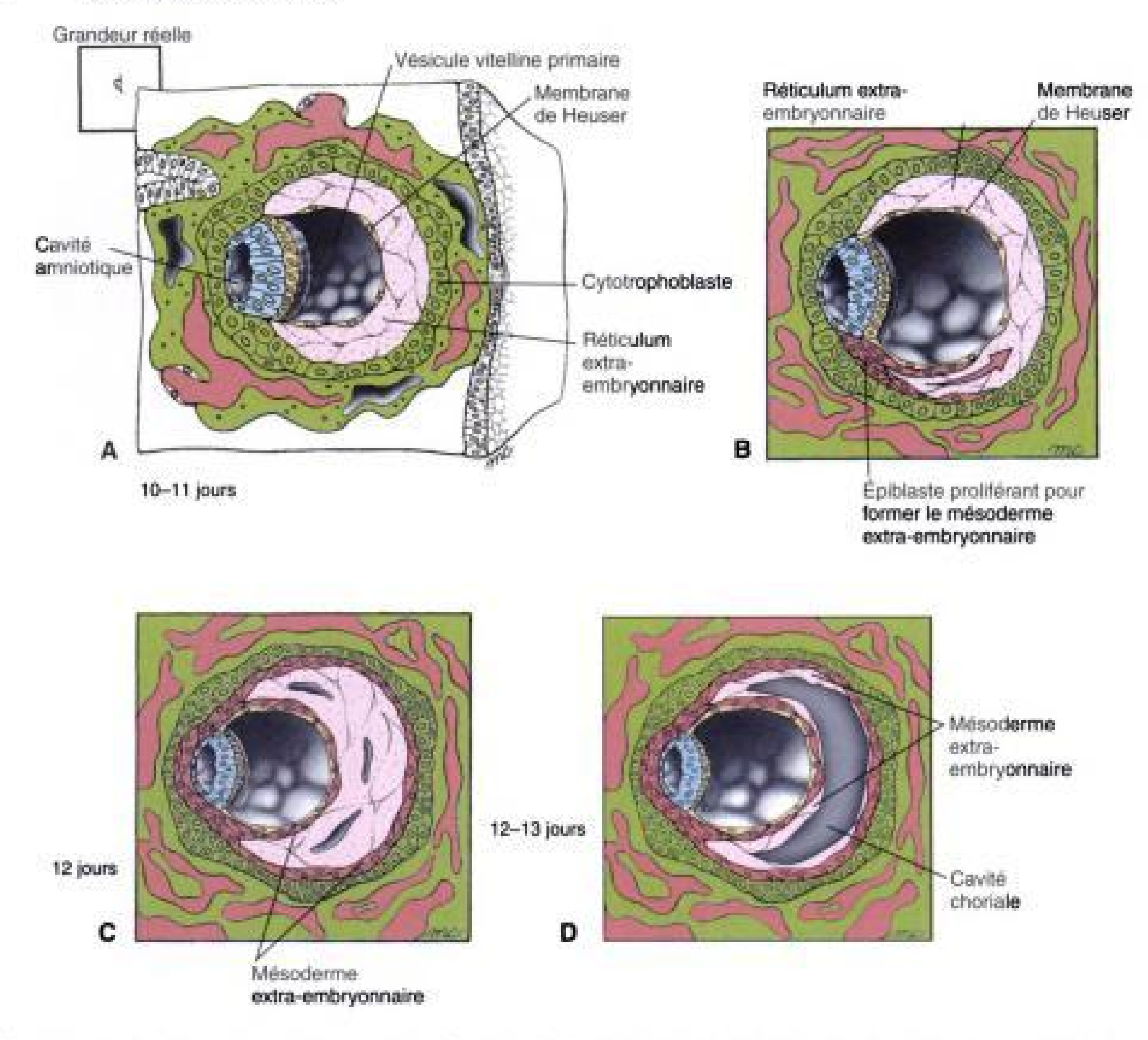
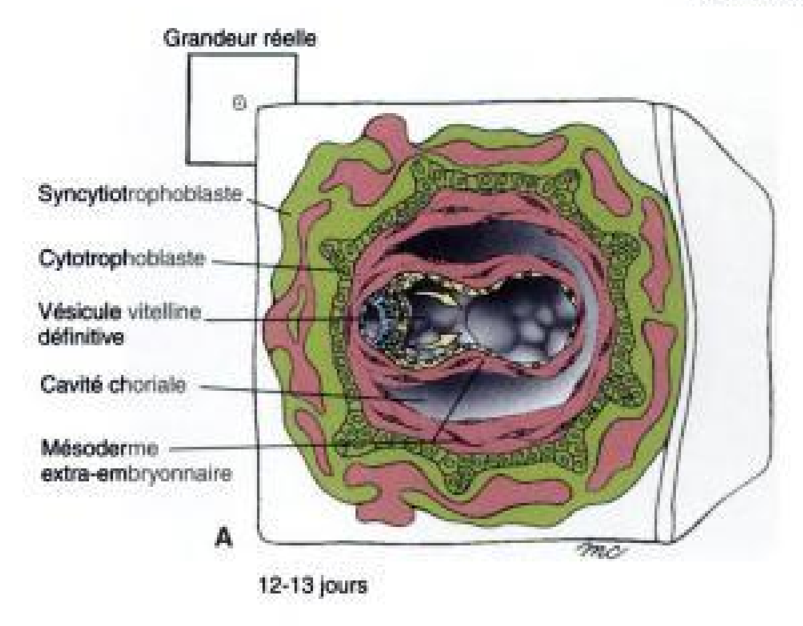


Fig. 2.4 Le mésoderme extra-embryonnaire se forme au milieu de la seconde semaine. *A*, Au jour 10 — 11, un réticulum extra-embryonnaire, acellulaire, apparait entre la membrane de Heuser et le cytotrophoblaste. Au même moment, les lacunes trophoblastiques commencent à s'anastomoser avec les capillaires maternels et à se remplir de sang. *B*, Aux jours 11 et 12, le réticulum extra-embryonnaire est rapidement envahi par le mésoderme extra-embryonnaire. Celui-ci, selon la théorie présentée ici, dérive de l'épiblaste. D'après d'autres théories, il proviendrait du cytotrophoblaste ou de l'hypoblaste. *C*, Au jour 12, le mésoderme extra-embryonnaire s'organise pour former deux feuillets, l'un tapissant la face externe de la membrane de Heuser et l'autre, la face interne du cytotrophoblaste. Des lacunes apparaissent dans le réticulum extra-embryonnaire emprisonné entre ces deux feuillets ; *D*, Elles confluent pour donner naissance à la cavité choriale. La membrane de Heuser et son feuillet de mésoderme extra-embryonnaire circonscrivent la vésicule vitelline primaire.

ces cellules de la **vascularisation vitelline** est appelé formation des **îlots sanguins** (voir Fig. 2.6 et Ch. 8). L'endoderme qui tapisse cette même paroi peut produire des protéines sériques. La vésicule vitelline secondaire peut également jouer un rôle limité dans le métabolisme nutritif de l'embryon. Comme décrit dans le premier chapitre, la vésicule vitelline est également à l'origine des cellules germinales qui colonisent les gonades en formation. Après la quatrième semaine, la vésicule vitelline est rapidement envahie par le disque embryonnaire en croissance. Elle disparaît normalement avant la naissance mais peut exceptionnellement persister sous la forme d'une anomalie du tube digestif appelée **diverticule de Meckel** (voir Ch. 9).



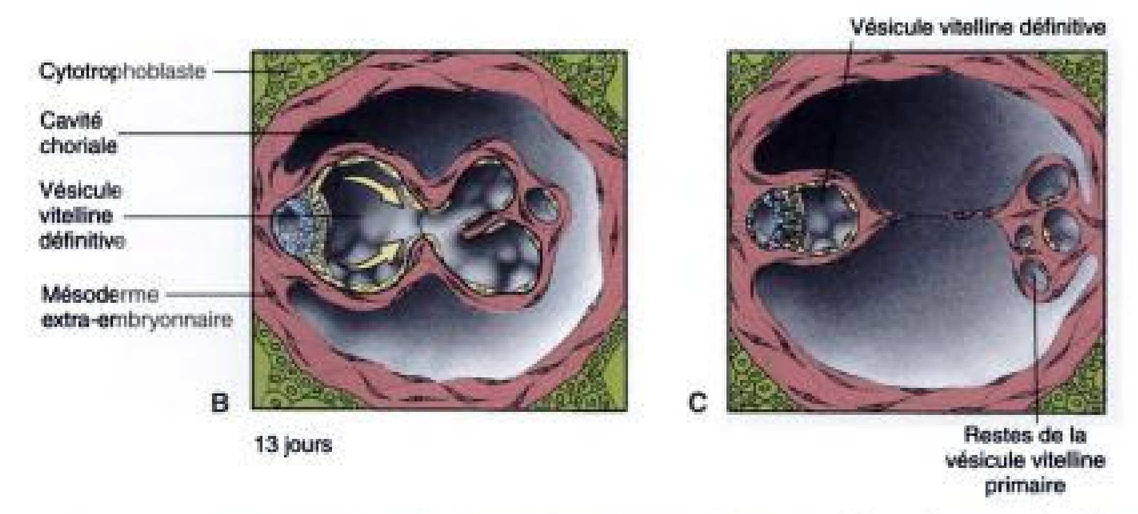


Fig. 2.5 *A*, Au jour 12, une seconde vague de prolifération de l'hypoblaste produit une nouvelle membrane qui se déplace à l'intérieur du mésoderme extra-embryonnaire, refoulant la vésicule vitelline primaire au-devant d'elle. Cette nouvelle membrane devient l'endoderme qui tapisse la vésicule vitelline définitive (secondaire). *B*, *C*, Le développement de la vésicule vitelline définitive, au jour 13, s'accompagne de la destruction de la vésicule vitelline primaire laquelle se réduit bientôt à une collection de vésicules disposées au pôle anti-embryonnaire de la cavité choriale.

LE SYSTÈME DE LA CIRCULATION UTÉRO-PLACENTAIRE COMMENCE À SE DÉVELOPPER AU COURS DE LA DEUXIÈME SEMAINE

Au cours de la première semaine du développement, l'embryon obtient ses éléments nutritifs et rejette ses déchets par simple diffusion. Sa croissance rapide rend impérative la mise en place d'un système d'échange plus efficace. Cet objectif est réalisé par la **circulation utéro-placentaire** ; il s'agit d'un système par lequel les circulations sanguines, maternelle et foetale, arrivent au contact l'une de l'autre, dans le **placenta**, permettant ainsi les échanges par diffusion, des gaz et des métabolites. Ce système commence à se développer au jour 9, sous la forme de vacuoles, appelées **lacunes du trophoblaste**, qui s'ouvrent dans le

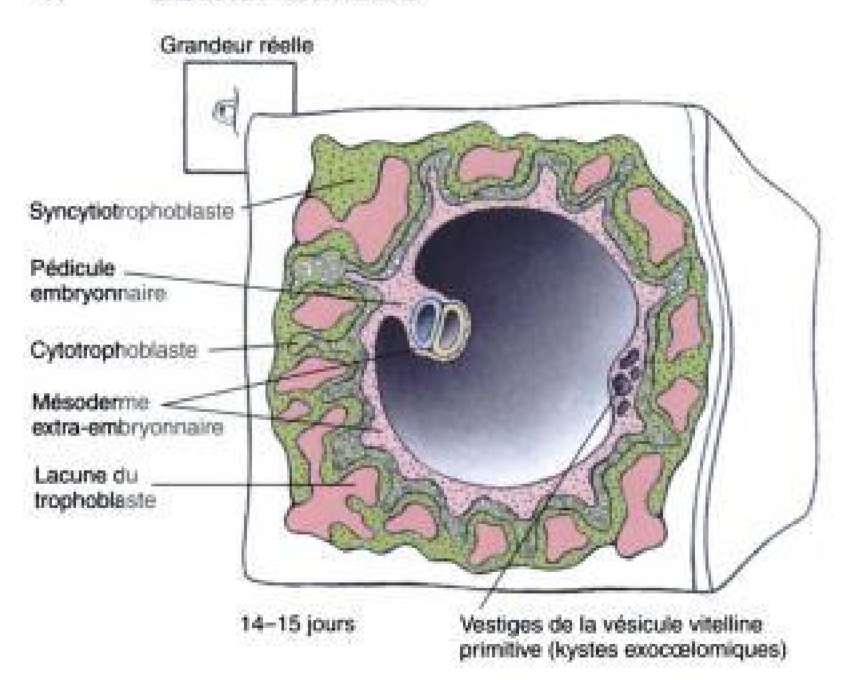


Fig. 2.6 À la fin de la deuxième semaine, la vésicule vitelline secondaire perd tout contact avec les vestiges de la vésicule vitelline primaire (kystes exocoelomiques) et le disque embryonnaire didermique, avec son amnios dorsal et sa vésicule vitelline ventrale, est suspendu dans la cavité choriale par un épais pédicule embryonnaire.

syncytiotrophoblaste (voir Fig. 2.3). Les capillaires maternels, proches de ce dernier, s'étendent ensuite pour constituer les **sinusoïdes maternels** qui s'anastomosent rapidement avec les lacunes du trophoblaste (Fig. 2.4*A* et 2.7*A*). Entre les jours 11 et 13, alors que les anastomoses continuent à se développer, le cytotrophoblaste prolifère par endroits pour donner naissance à des expansions qui s'insinuent dans le syncytiotrophoblaste sus-jacent (voir Fig. 2.5*A* et 2.7*A*). Il est admis que la croissance de ces protrusions est induite par le mésoderme extra-embryonnaire récemment venu se déposer à la face interne du cytotrophoblaste. Ces protrusions s'étendent jusque dans les lacunes remplies de sang, en entrainant le syncytiotrophoblaste avec elles. Elles constituent les **villosités trophoblastiques primaires** (voir Fig. 2.7*A*).

Ce n'est pas avant le jour 16 que le mésoderme extra-embryonnaire, associé au cytotrophoblaste, pénètre dans le tronc des villosités primaires, transformant alors celles-ci en **villosités choriales secondaires** (voir Fig. 2.7*B*). À la fin de la troisième semaine, le mésoderme villositaire a fourni des vaisseaux sanguins qui se sont connectés avec ceux de l'embryon proprement dit, établissant ainsi une circulation utéro-placentaire fonctionnelle. Les villosités contenant des vaisseaux sanguins différenciés sont dites **choriales tertiaires** (voir Fig. 2.7*C*). Comme le montre la figure 2.7*C*, les gaz, les éléments nutritifs et les déchets qui diffusent à travers les sangs maternel et fœtal doivent traverser quatre couches tissulaires : l'endothélium des capillaires des villosités, le tissu conjonctif lâche qui occupe l'axe de celles-ci, la couche de cytotrophoblaste et la couche de syncytiotrophoblaste. L'endothélium qui borde les vaisseaux sanguins maternels n'envahit pas les lacunes du trophoblaste. La différenciation ultérieure du placenta et des villosités, au cours du développement embryonnaire, sera envisagée dans le chapitre 15.

Applications cliniques

MÔLE HYDATIFORME

Une môle hydatiforme complète est une grossesse sans embryon

Dans une grossesse normale, l'embryoblaste est à l'origine de l'embryon et le trophoblaste forme le placenta. Cependant, dans environ 0,1 à 0,5 % des grossesses, le fœtus peut être totalement absent et le produit de la conception réduit aux seules membranes placentaires. Un cas de ce genre est appelé **môle hydatiforme complète** (Fig. 2.8). Étant donné l'absence de circulation fœtale, qui doit normalement drainer les fluides récupérés de la circulation de la mère, les villosités placentaires d'une môle hydatiforme complète sont gonflées et vési-

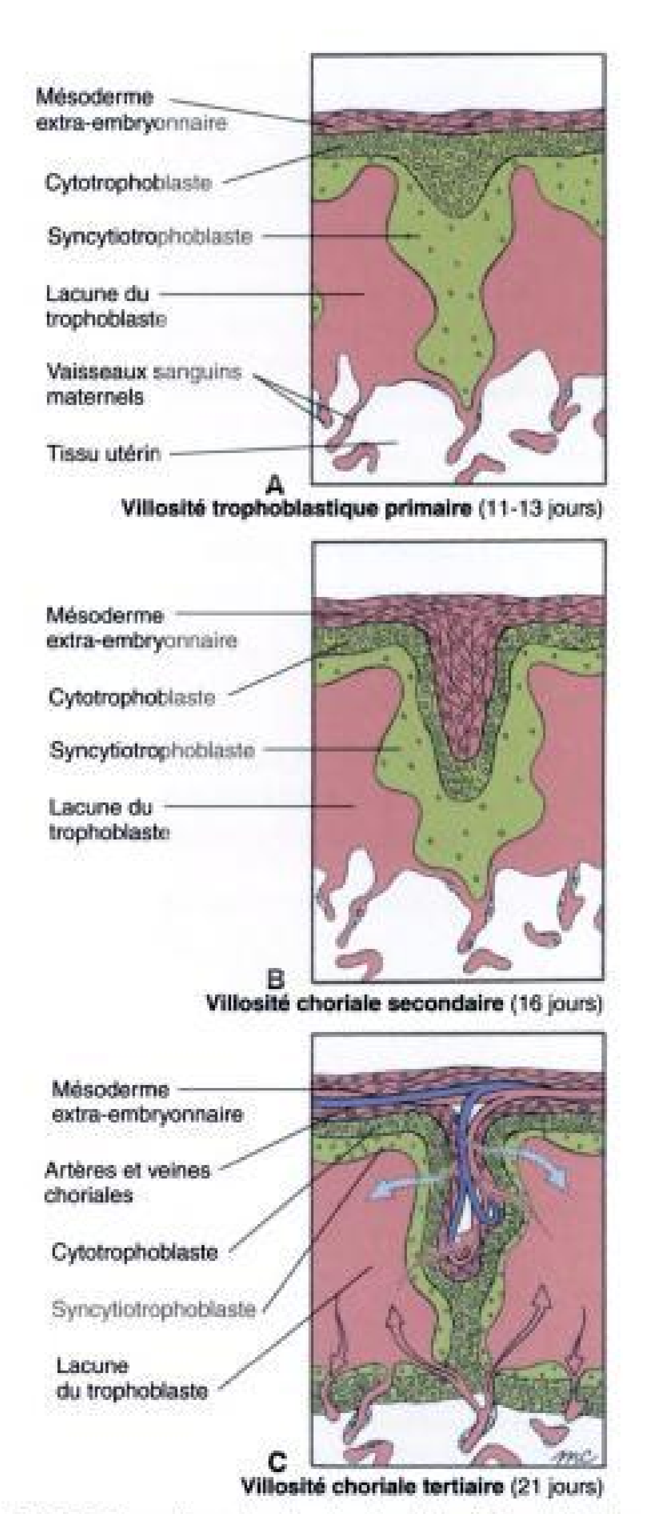


Fig. 2.7 Formation des villosités choriales. *A*, Les villités trophoblastiques primaires apparaissent aux jours 11-13, comme des proliférations qui bourgeonnent dans le syncytiotrophoblaste sus-jacent. *B*, Au jour 16, le mésoderme extra-embryonnaire commence à proliférer et à envahir le coeur de chaque villosité primaire, transformant celle-ci en une villosité secondaire. *C*, Au jour 21, les bourgeons mésodermiques se différencient en tissu conjonctif et en vaisseaux sanguins, donnant ainsi naissance aux villosités choriales tertiaires.

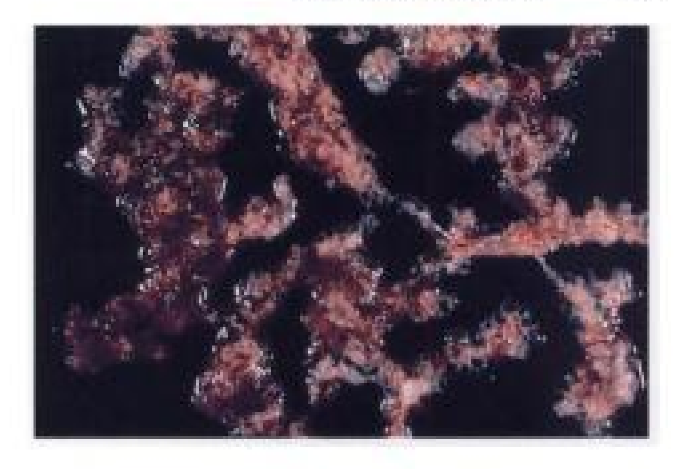


Fig. 2.8 Cette môle hydatiforme complète a été « disséquée » pour bien montrer le gonflement caractéristique des villosités (Photographie aimablement offerte par le Dr. Tariq Siddiqi.)

culeuses, semblables à des grappes de raisins (« hydatide » vient du grec *hydatidos*, goutte d'eau). Il n'y a pas la moindre trace d'un embryon ; si un embryoblaste s'est formé, il a dû dégénérer immédiatement. Les môles hydatiformes complètes avortent souvent au début de la grossesse. Si ce n'est pas le cas, elles peuvent être découvertes par le médecin car elles s'accompagnent de symptômes maternels caractéristiques tels que l'hypertension, de l'oedème ou un saignement vaginal.

Comme le tissu trophoblastique normal, les môles sécrètent des hormones gonadotropes (hGC). Les môles ou leurs vestiges sont couramment diagnostiqués sur la base de taux plasmatiques anormalement élevés de ces hormones. Mais l'identification définitive des môles hydatiformes demande une analyse cytogénétique. Des grossesses molaires sont un peu plus fréquentes chez les jeunes femmes que chez les plus âgées.

Les môles hydatiformes complètes sont diploïdes mais ne contiennent que des chromosomes paternels

L'analyse chromosomique a montré que les cellules des môles complètes ont un caryotype diploïde normal mais que tous les chromosomes proviennent du père. Des études ultérieures ont montré que pareille situation peut se produire de deux manières. Deux spermatozoïdes peuvent féconder un ovocyte dépourvu de noyau (**fécondation dispermique**) et les deux pronucléus mâles fusionnent ensuite pour constituer un noyau

diploïde. Alternativement, si un seul spermatozoïde (**fécondation monospermique**) pénètre dans un ovocyte où manque le pronucléus femelle et que le pronucléus mâle subit une mitose initiale non suivie de segmentation, un noyau diploïde sera obtenu (Fig. 2.9). Des môles produites par fécondation *dispermique* peuvent avoir soit un caryotype XX, soit un XY. Toutes les môles complètes issues d'une fécondation *monospermique* sont, au contraire, toutes XX étant donné que les zygotes YY ne possèdent pas les gènes essentiels localisés sur le chromosome X et que leur développement n'est, par conséquent, pas possible. Les examens des caryotypes montrent que la plupart des môles hydatiformes sont XX, indiquant que la fécondation monospermique est la voie d'obtention la plus courante.

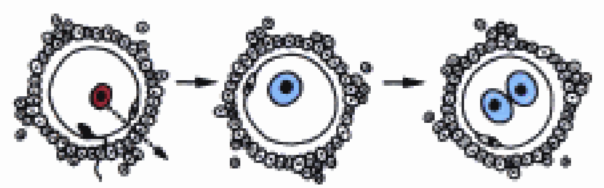
Les môles hydatiformes partielles sont triploïdes, avec une dose double de chromosomes paternels et présentent un développement embryonnaire partiel

À l'inverse de la môle hydatiforme complète, il y a habituellement des signes d'un développement embryonnaire dans les **môles hydatiformes partielles**. Même s'il n'y a plus de reste d'embryon observé au moment de l'avortement ou de l'expulsion, la présence d'érythroblastes nucléés embryonnaires typiques dans les villosités molaires indique qu'il y a eu un embryon. Dans de très rares occasions, un fœtus anormal peut naître. Les villosités choriales gonflées, qui sont le signe caractéristique d'une môle hydatiforme complète, sont présentes par endroits et les symptômes cliniques d'une grossesse molaire — hypertension, œdème, saignement vaginal — sont moins accusés et plus lents à se développer que dans le cas d'une forme complète. L'avortement spontané n'a généralement pas lieu avant le milieu du second semestre (4 à 6 mois).

L'analyse du caryotype indique que les fruits de ces conceptions sont généralement triploïdes avec deux lots de chromosomes paternels. Les chromosomes sexuels forment des groupes XXX, XXY ou XYY. Des recherches ont montré que ces môles proviennent de la fécondation d'un ovocyte contenant un pronucléus femelle par deux spermatozoïdes ou par un seul de ceux-ci mais anormalement diploïde (Fig. 2.10).

Les môles hydatiformes peuvent provoquer une maladie trophoblastique persistante ou un choriocarcinome

Du tissu trophoblastique résiduel, après un avortement spontané ou la suppression chirurgicale d'une môle hydatiforme, peut être à l'origine de ce qui est connu sous le nom de **maladie trophoblastique persistan-**



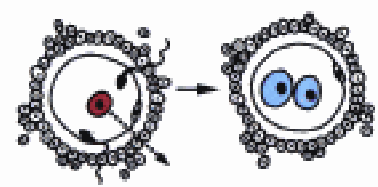


Fig. 2.9 Formation d'une môle hydatiforme complète. Une môle hydatiforme complète est produite lorsqu'un ovocyte qui a perdu son pronucléus reçoit deux pronucléus mâles. Deux mécanismes sont illustrés.

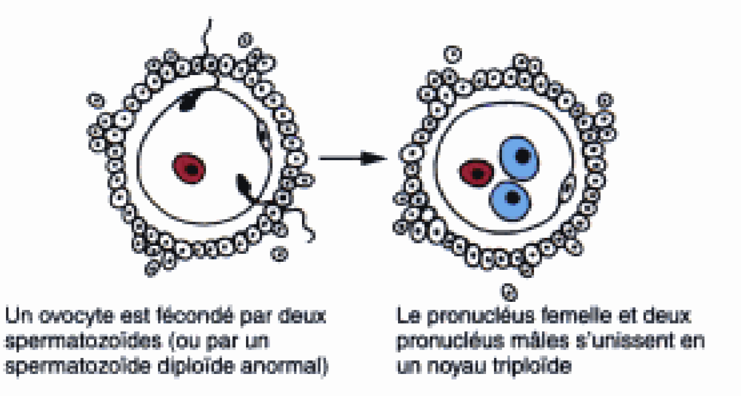


Fig. 2.10 Une môle hydatiforme partielle est produite lorsqu'un ovocyte normal reçoit deux pronucléus mâles (ou un pronucléus mâle diploïde).

te au cours de laquelle les fragments de môles restants se développent comme une tumeur. Celle-ci est généralement bénigne dans les môles hydatiformes partielles ; elle est maligne, en revanche, dans les formes complètes donnant soit une **môle invasive**, soit un **choriocarcinome** métastatique. Toutes les môles persistantes, bénignes ou malignes, sécrètent des taux élevés d'hormone gonadotrope.

Il y a quelques années encore, la mortalité atteignait 60 % pour les môles invasives et pratiquement 100 % pour le choriocarcinome. Aujourd'hui, grâce à une chimiothérapie efficace, il possible de guérir presque tous les cas à faible risque de métastases et environ 80 % des formes très envahissantes. Un tel succès impressionnant est lié au développement simultané des techniques de radio-immunologie pour l'hormone gonadotrope plasmatique et des techniques moléculaires qui permettent l'identification des sources parentales des chromosomes dans les tissus trophoblastiques.

L'analyse cytogénétique des môles hydatiformes suggère que le complément génétique paternel est responsable du développement précoce du placenta tandis que celui d'origine maternelle contrôle la même phase au niveau de l'embryon. Dans la section des principes expérimentaux qui va suivre, il sera fait état des expériences qui supportent cette hypothèse et de celles qui ont commencé à établir des différences moléculaires entre les chromosomes paternels et maternels.

Principes expérimentaux

EMPREINTE GÉNOMIQUE

Les chromosomes maternels contrôlent le développement de l'embryoblaste et les chromosomes paternels, celui du trophoblaste

Comme mentionné ci-dessus, dans la section des applications cliniques, les analyses cytogénétiques des môles hydatiformes humaines suggèrent que les lots de chromosomes maternels et paternels jouent des rôles différents dans le développement précoce. Ces rôles ont été étudiés à l'aide d'ovocytes de souris manipulés expérimentalement de manière à contenir soit deux pronucléus mâles, soit deux pronucléus femelles. De tels ovocytes peuvent être obtenus de plusieurs manières. Ils peuvent être récoltés dans l'ampoule de la trompe utérine, à l'état fécondé, au stade pronucléaire, et maintenus à l'extrémité d'une pipette en verre, à l'aide d'une légère succion. Soit le pronucléus femelle, soit le pronucléus mâle, un peu plus volumineux que l'autre, peut alors être extrait à l'aide d'une très fine pipette et remplacé par un autre, du type opposé. Une autre technique consiste à retirer le pronucléus mâle ou

le femelle d'un ovocyte fécondé et de bloquer ensuite la segmentation, à l'aide d'un agent approprié, au stade de la première mitose, pour obtenir un zygote diploïde. Des ovocytes à deux pronucléus mâles peuvent également être préparés à partir d'un ovocyte dont on a enlevé le pronucléus femelle avant de le féconder par un spermatozoïde diploïde anormal.

Lorsqu'un zygote expérimental contenant deux pronucléus mâles (dont l'un au moins fournit un chromosome X) est implanté dans une souris femelle maintenue artificiellement à l'état de grossesse, il se développe comme un trophoblaste et donne un amas de membranes placentaires semblables à une môle hydatiforme humaine. Ce n'est que très exceptionnellement qu'un embryon apparaît et le développement s'arrête approximativement au stade correspondant à un embryon humain de trois semaines. Inversement, les zygotes contenant deux pronucléus femelles fournissent des petits embryons reconnaissables, avec des membranes placentaires réduites. Ces embryons parthénogénétiques ne survivent cependant jamais jusqu'à terme. Il est important de souligner que ces schémas de développement ne dépendent pas des chromosomes sexuels présents dans le zygote (XX ou XY) mais uniquement du sexe du parent qui a fourni le génome.

L'expression précoce du gène peut dépendre de l'empreinte génomique

Quel est le mécanisme responsable de l'expression indépendante des génomes maternel et paternel au début du développement ? Cette question a été abordée par l'étude de l'expression du marqueur viral oncogène *myc*, introduit dans une lignée de souris *transgéniques* (souris dont le génome contient une séquence d'ADN étranger). En théorie, les souris porteuses de ce transgène devraient exprimer le produit du gène en cas de stimulation appropriée. Cependant, il a été constaté que cette éventualité ne survient que si le gène est hérité du père et non de la mère. Une enquête plus poussée a permis de saisir une différence subtile mais significative entre les ADN des cellules germinales mâles et femelles. Chez ces dernières, le degré de **méthylation** (nombre de groupements méthyles portés) est plus élevé que dans les cellules germinales mâles.

D'autres études ont été réalisées avec plusieurs lignées de souris transgéniques porteuses d'autres transgènes étrangers et placés en d'autres endroits variables du génome. Dans la plupart des cas (mais pas dans tous), ces transgènes ont exprimé un degré de méthylation « mâle » ou « femelle « et, dans les cellules somatiques, ce degré de méthylation a varié en fonction du parent dont le gène a été hérité. En d'autres termes, un transgène a montré le degré de méthylation femelle dans les cellules somatiques des filles et des garçons pour autant qu'il fut hérité de la mère. Toutefois, lorsqu'un de ces fils transmet le gène a sa descendance, les cellules somatiques présentent le degré de méthylation mâle. L'inversion analogue des schémas de méthylation se produit également lorsque le transgène d'un grand-père est transmis aux petits enfants par une fille.

La méthylation de l'ADN paraît également jouer un rôle dans l'empreinte et l'expression des gènes endogènes, plus particulièrement de ceux qui sont concernés par la régulation de la croissance intra-utérine (par ex., H19, IGF2, IGF2er, MASH 2). Ceci est une corrélation intrigante parce que l'empreinte des chromosomes autonomes ne se produit pas chez les vertébrés ovipares (qui pondent des oeufs). Bien qu'environ 30 à 40 empreintes génomiques aient été décrites, il a été suggéré qu'il en existe entre 100 et 200 dans le génome humain et qu'elles pourraient être rassemblées, reflétant peut-être les mécanismes régulateurs du processus d'empreinte dans le gamète haploïde et de la perte de celle-ci au cours des premiers stades de la gamétogenèse.

Les sites de méthylation de l'ADN sont les bases cytosines qui précèdent immédiatement les guanosines. Les mécanismes qui contrôlent cette modification de la chromatine ne sont pas compris et font l'objet de nombreuses recherches. En outre, il semble que la méthylation de certains gènes peut conduire à leur silence, alors que d'autres pourraient être activés par la même transformation chimique. Il est cependant évident que la méthylation différentielle s'opère très tôt dans la maturation des gamètes mais la base moléculaire de cette différence dans la préprogrammation ou **empreinte génomique** des autosomes dans les lignées mâle et femelle n'est pas connu.

La méthylation de l'ADN conduit à l'inactivation des gènes d'un chromosome X dans chaque cellule femelle

Pour compenser la présence d'un seul chromosome X, dans les cellules mâles (46, XY), un des deux chromosomes X, dans chaque cellule du blastocyste femelle (46, XX), est inactivé de manière stable. L'inactivation se fait au hasard, pour les chromosomes X de l'em-

bryoblaste, mais seul celui qui vient du père est inhibé dans le trophoblaste. L'inactivation d'un chromosome X, dans les embryons femelles, nécessite l'expression d'un locus spécifique du chromosome X, le locus **XIST**, qui produit un ARN qui reste associé au chromosome. En outre, l'expression de XIST mène à la méthylation des îlots CpG, aux extrémités 5' des gènes inactivés sur ce chromosome X. Celui-ci montre également une absence d'acétylation de l'histone H4 et, enfin, il se condense en une structure reconnaissable, appelée **corpuscule de Barr.** Bien que ce chromosome X reste inactif dans toutes les cellules somatiques femelles, celui des oogonies, dans la lignée germinale femelle, est réactivé au début de la vie foetale. Par conséquent, un zygote mâle reçoit un seul chromosome X actif de la mère et le zygote femelle en reçoit deux, un du père et un de la mère. Les chromosomes X, dans chaque cellule de l'embryon femelle restent donc actifs jusqu'à ce que l'un d'eux soit à nouveau inactivé, au stade du blastocyste (voir plus haut).

L'EMPREINTE GÉNOMIQUE AFFECTE L'HÉRITAGE D'UNE MALADIE CONGÉNITALE

Une conséquence de l'inactivation au hasard du chromosome X, dans les cellules femelles, est que toutes les femelles sont des **mosaïques génétiques.** Certaines cellules expriment uniquement les gènes liés au chromosome X hérité de la mère et d'autres font de même avec le chromosome X venant du père. Par conséquent, dans les cas où la descendance femelle hérite d'une mutation récessive, liée au chromosome X d'un parent, et un allèle du type sauvage de l'autre parent, elle ne présentera pas les symptômes de la maladie, par suite de la présence de l'allèle sauvage. Une telle personne est appelée **porteur silencieux.** Des exemples de maladies récessives liées au chromosome X sont la **dystrophie musculaire de Duchenne** (dystrophie progressive et dégénérescence des fibres musculaires squelettiques proximales, cardiomyopathie et retard mental léger) et le **syndrome de Simpson-Golabi-Behmel** (prognathisme, dos du nez large, mains et doigts courts, anomalies cardiaques et rénales, hypogonadisme). À l'inverse, la descendance qui hérite d'une mutation dominante et liée au chromosome X, présentera quelques symptômes de la maladie du fait que l'allèle sauvage dans les autres cellules ne pourra compenser tout à fait l'anomalie. C'est le cas, notamment, du **syndrome de Goltz** (atrophie de la peau et malformations squelettiques) et de l'**incontinentia pigmenti** (pigmentation en taches).

Le schéma de la transmission héréditaire de quelques maladies génétiques peut également dépendre des **différences d'empreinte dans les autosomes mâles et femelles.** Par exemple, des délétions dans une région du chromosome 15 (15q11-q13) provoquent le **syndrome de Prader-Willi**, lorsqu'elles sont héritées du père, et le **syndrome d'Angelman**, lorsqu'elles sont transmises par la mère. Ces deux syndromes se caractérisent par des symptômes très différents. Dans le syndrome de Prader-Willi, il y a des problèmes d'alimentation pendant la première enfance, une rapide prise de poids pendant l'enfance, de l'hypogonadisme et un retard mental modéré. Le syndrome d'Angelman comprend un retard dans le développement, des troubles de l'équilibre et de la parole et un comportement toujours gai. De nombreuses empreintes des gènes sont situées dans la région 15q11-q13 du chromosome 15, incluant SNRPN (petite protéine nucléaire N), ZNF 127 (une protéine à doigt de zinc), IPW, PAR 1, PAR 5, PW 71, P, GABRB3, GABRA5, GABRG3, EGAP et IC (le centre d'empreinte qui contrôle celle des gènes de la région 15q11-q13). La plupart des cas de syndromes de Prader-Willi et d'Angelman résultent d'importantes délétions dans la région 15q11-q13 du chromosome 15. Cependant, des mutations spécifiques du site IC dans les chromosomes hérités du père peuvent provoquer un syndrome de Prader-Willi alors que les mutations du même site chez la mère peuvent induire un syndrome d'Angelman. Un petit pourcentage de syndromes de Prader-Willi peut être consécutif à une disomie uniparentale maternelle du chromosome 15 alors qu'une faible pourcentage de syndromes d'Angelman provient d'une disomie uniparentale paternelle du chromosome 15. La **disomie uniparentale** est une condition dans laquelle les deux chromosomes d'une paire donnée sont hérités du même parent. Le syndrome d'Angelman peut également être dû à une mutation spécifique EGAP, sur le chromosome maternel, dans la région 15q11-q13.

Le développement de plusieurs **syndromes** congénitaux **d'hypertrophie** peuvent également résulter d'une empreinte anormale au niveau des autosomes humains. Par exemple, des translocations, des duplications ou des mutations au niveau du chromosome humain 11p15 peuvent aboutir à l'expression en excès du facteur IGF2 (Insuline-like Growth Factor 2) et expliquer l'hyperplasie rénale et le néphroblastome

du **syndrome de Beckwith-Wiedeman** (voir Ch. 10). Une rupture de l'empreinte normale peut également aboutir au développement de cancers, notamment les **carcinomes du rein** et du **col utérin.**

LECTURES CONSEILLÉES

Embryologie descriptive

Cross J C, Werb Z, Fisher SJ. 1994. Implantation and the placenta : key pieces of the developmental puzzle. Science 266 :1508

Enders AC, King B. 1988. Formation and differentiation of extraembryonic mesoderm in rhesus monkey. Am J Anat 181 :327

Fleming TP. 1987. A quantitative analysis of cell allocation to trophectoderm and inner cell mass of the mouse. Dev Biol 119 : 520

Gardner RL. 1983. Origin and differentiation of extraembryonic tissues in the mouse. Int Rev Exp Pathol 24 : 63

Hertig AT. 1935. Angiogenesis in the early human chorion and in the primary placenta of the macaque monkey. Contrib Embryol Carnegie Inst 25 : 37

Hertig AT, Rock J. 1941. Two human ova of the previllous stage, having a developmental age of about eleven and twelve days respectively. Contrib Embryol Carnegie Inst 29 :127

Hertig AT, Rock J. 1945. Two human ova of the previllous stage, having a developmental age of about seven and nine days respectively. Contrib Embryol Carnegie Inst 31 : 65

Hertig AT, Rock J. 1949. Two human ova of the previllous stage, having a developmental age of about eight and nine days respectively. Contrib Embryol Carnegie Inst 33 : 169

Hertig AT, Rock J, Adams EC. 1956. A description of 34 human ova within the first seventeen days of development. Am J Anat 98 : 435

Hertig AT, Rock J, Adams EC, Menkin MC. 1959. Thirty-four fertilized human ova, good, bad, and indifferent, recovered from 210 women of known fertility. Pediatrics 23 : 202

Lawson KA, Meneses JJ, Pedersen RA. 1986. Cell fate and cell lineage in the presomite mouse embryo, studied with a intracellular tracer. Dev Biol 115 : 325

Lawson KA, Pedersen R. 1992. Clonal analysis of cell fate during gastrulation and early neurulation in the mouse. CIBA Symp. 165. Postimplantation Development in the Mouse. John Wiley & Sons, New York.

Luckett WP. 1971. The origin of the extraembryonic mesoderm in the early human and rhesus monkey embryos. Anat Rec 169 : 369

Luckett WP. 1973. Amniogenesis in the early human and rhesus monkey embryos. Anat Rec 175 : 375

Luckett WP. 1975. The development of primordial and definitive amniotic cavities in early rhesus monkey and human embryos. Am J Anat 144 : 149

Luckett WP. 1978. Origin and differentiation of the yolk sac and extraembryonic mesoderm in presomite human and rhesus monkey embryos. Am J Anat 152 : 59

Streeter GL. 1942. Developmental horizons in human embryos. Description of age group XI, 13 to 20 somites, and age group XII, 21 to 29 somites. Contrib Embryol Carnegie Inst 30 : 211

Vogler H. 1987. Human blastogenesis. Formation of the extraembryonic cavities. Bibl Anat 30 : 1

Applications cliniques

Bracken MB. 1987. Incidence and aetiology of hydatidiform mole : an epidemiologic review. Br J Obstet Gynaecol 94 : 1123

Chatkupt S, Antonowicz M, Johnson WG. 1995. Parents do matter : genomic imprinting and parental sex effects in neurological disorders. J Neurol Sci 130 : 1

Kajii T, Omaha K. 1977. Androgenetic origin of hydatidiform mole. Nature 264 : 633

Lawler SD, Fisher RA. 1987. Genetic studies in hydatidiform mole with clinical correlations. Placenta 8 : 77

Leighton PA, Saam JS, Ingram RD, Tilghman SM. 1996. Genomic imprinting in mice : its function and mechanism. Biol Reprod 54 : 273

Lewis JL Jr.1993. Diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. Cancer 71 : 1639

Rose PG. 1995. Hydatidiform mole : diagnosis and management. Semin Oncol 22 : 149

Szulman AE. 1987. Clinicopathologic features of partial hydatiform mole. J. Reprod Meal 32 : 640

Principes expérimentaux

Barlow DP. 1995. Gametic imprinting in mammals. Science 270 : 1610

Cassidy SB. 1995. Uniparental disomy and genomic imprinting as causes of human genetic disease. Mol Mutagen 25 : 13

Hadchouel M, Farza H, Simon D, Tillais P, Pourcel C. 1987. Maternal inhibition of hepatitis B surface antigen gene expression in transgenic mice correlates with de novo methylation. Nature 329 : 454

Kent-First M. 1997. A lesson from mosaics : don't leave the genetics out of molecular genetics. J NIH Res 9 : 29
Li E, Beard C, Jaenisch R.1993. Role of DNA methylation in genomic imprinting. Nature 366 : 362
Li M, Squire JA, Weksberg R. 1998. Overgrowth syndrome and genomic imprinting : from mouse to man. Clin Genet 53 : 165
Lyon MF. 1993. Epigenetic inheritance in mammals. TIG 9 : 123
McGrath J, Solter D. 1984. Completion of mouse embryogenesis requires both the maternal and paternal genomes. Cell 37 :179
Morison IM, Reeve AE. 1998. A catalogue of imprinted genes and parent of origin effects in humans and animals. Hum Mol Genet 7 : 1599
Reik W. 1989. Genomic imprinting and genetic disorders in man. Trends Genet Sci 5 : 331
Sapienza C. 1990. Parental imprinting of genes. Sci Am 263 : 52
Strain L, Warner JP, Johnston T, Bonthron DT. 1995. A human parthenogenetic chimera. Nature Genet 11 : 164
Surani MAH, Barton SC, Norris ML. 1984. Development of reconstituted mouse eggs suggests imprinting of the genome during gametogenesis. Nature 308 : 548
Swain JL, Steward TA, Leder P. 1987. Parental legacy determines methylation and expression of an autosomal transgene : a molecular mechanism for parental imprinting. Cell 50 : 719
Tartoff KD, Bremer M. 1990. Mechanisms for the construction and developmental control of heterochromatin formation and imprinted chromosome domains. Devel (Suppl.) : 35



3

La troisième semaine

Résumé

La **gastrulation**, premier événement majeur de la troisième semaine, commence par une structure médiane, mal définie, la **ligne primitive**, dans l'épiblaste voisin de l'extrémité caudale du disque embryonnaire didermique. L'extrémité supérieure de la ligne primitive contient une dépression, la **dépression primitive**, entourée par une petite surélévation de l'épiblaste, le **noeud primitif**. Les cellules épiblastiques commencent à se détacher le long de la ligne primitive et migrent en profondeur, dans l'espace potentiel entre l'épiblaste et l'hypoblaste. Certaines envahissent l'hypoblaste, déplacent les cellules originelles de ce dernier et les remplacent par une couche d'**endoderme secondaire** ou **définitif**. D'autres migrent latéralement ou crânialement, entre l'endoderme et l'épiblaste, et se rassemblent pour former un troisième feuillet, le **mésoderme intra-embryonnaire**. Lorsque la gastrulation est achevée, l'épiblaste est appelé **ectoderme**.

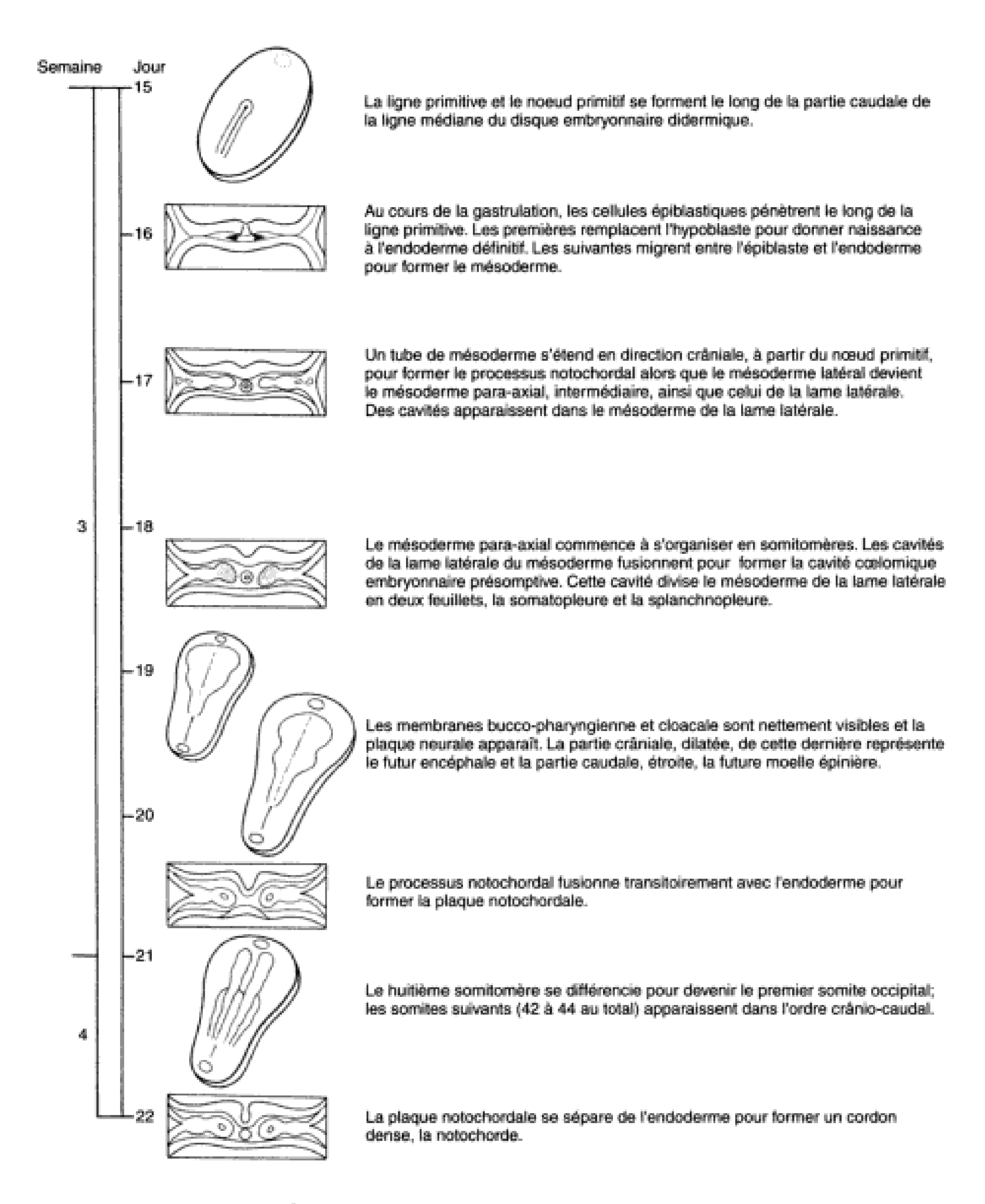
La gastrulation représente davantage qu'une conversion du disque embryonnaire didermique en un **disque embryonnaire tridermique** ; elle permet de rapprocher des sous-groupes de cellules qui peuvent ainsi agir les unes sur les autres, par induction, et donner naissance aux précurseurs tissulaires ou aux ébauches embryonnaires à l'origine des organes du corps. Un segment de mésoderme, formé au niveau de la partie crâniale de la ligne médiane de l'embryon et appelé **plaque préchordale**, avec une autre structure médiane, le **processus notochordal**, induisent le développement de la **plaque neurale**. L'induction du mésoderme par l'endoderme sous-jacent aboutit à la formation des vaisseaux sanguins et à d'autres organes mésodermiques en ce compris le système urogénital ainsi que le revêtement des viscères et de la paroi du corps.

Les faits qui se déroulent au cours de la troisième semaine préparent la période de l'**organogenèse**, qui s'étend de la quatrième à la huitième semaine et au cours de laquelle se différencient les grands systèmes. Les deux principaux précurseurs apparus au cours de la troisième semaine sont les **somites** et la **plaque neurale**. Les somites représentent une série de blocs mésodermiques condensés qui se développent dans le mésoderme para-axial, de chaque côté de la notochorde. Ils se constituent, en une succession crânio-caudale, à partir de volutes du mésoderme para-axial, appelés **somitomères**. Ils se partagent, ultérieurement, en **sclérotomes**, en **myotomes** et en **dermatomes** qui sont à l'origine, respectivement, de la colonne vertébrale, de la musculature squelettique et du derme. La plaque neurale apparaît comme un épaississement de l'ectoderme, de chaque côté de la ligne médiane, crânialement au noeud primitif. Au cours de la quatrième semaine, cette plaque va s'enfoncer le long de la ligne médiane et s'enrouler en un tube, le **tube neural**, qui est le précurseur du système nerveux central.

Gastrulation

Formation du disque embryonnaire tridermique

Développement initial des somites et du tube neural



Échelle temps. Troisième semaine du développement.

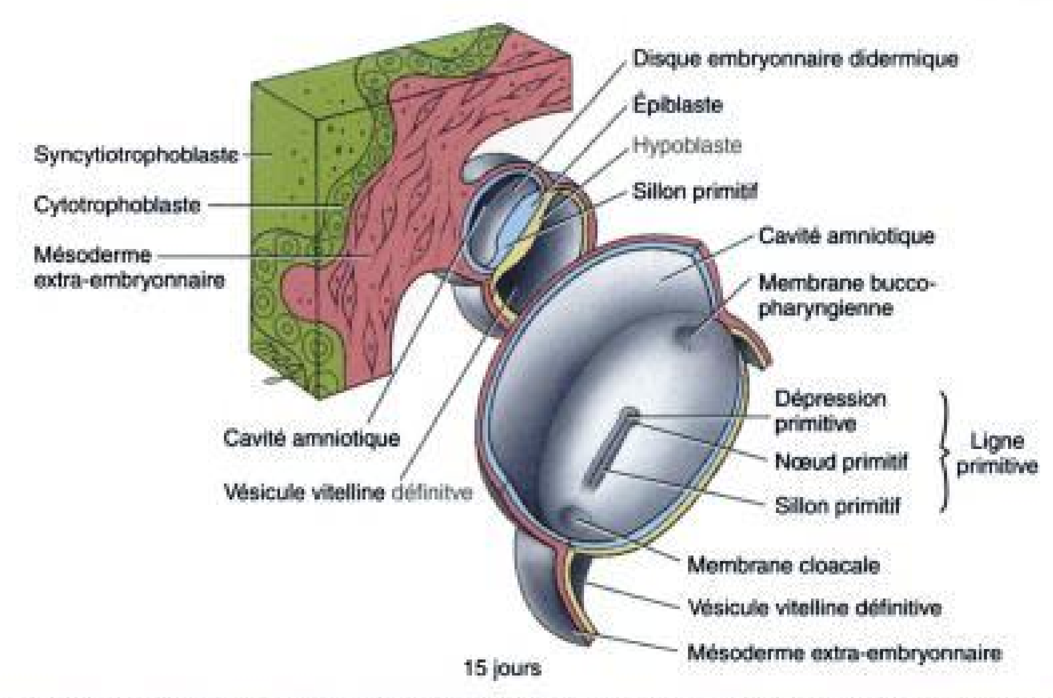


Fig. 3.1 Vue, à travers l'amnios et la vésicule vitelline sectionnés, de la face dorsale du disque embryonnaire didermique. L'encart, en haut et à gauche, montre les rapports entre l'embryon et la paroi de la cavité choriale. La ligne primitive, âgée d'un jour à ce stade, occupe la moitié de la longueur du disque embryonnaire. Les membranes bucco-pharyngienne et cloacale sont présentes.

LA LIGNE PRIMITIVE APPARAÎT AU DÉBUT DE LA TROISIÈME SEMAINE

À peu près au jour 15 du développement, une ébauche de sillon apparaît le long de l'axe longitudinal médian du disque embryonnaire ; à ce stade, celui-ci présente un contour ovalaire (Fig. 3.1). Au cours du jour suivant, le sillon devient plus profond et s'allonge pour occuper à peu près la moitié de la longueur de l'embryon. Au jour 16, une dépression plus profonde, surmontée d'un léger relief d'épiblaste, se voit à l'extrémité crâniale présomptive du sillon, près du centre du disque embryonnaire. Il s'agit du **sillon primitif** ; la dépression a reçu le nom de **dépression primitive** et le relief épiblastique est le **noeud primitif**. L'ensemble constitue la **ligne primitive**.

La future tête se formera à l'extrémité du disque embryonnaire, près de la dépression primitive, et la surface de l'épiblaste, dans la région adjacente à la ligne médiane, deviendra la face dorsale de l'embryon. L'apparition de la ligne primitive établit l'axe longitudinal et, par conséquent, le plan de symétrie bilatérale du futur adulte. Les tissus situés à droite de cette structure sont à l'origine de la moitié droite du corps et ceux disposés à gauche donnent, en général, la moitié gauche du corps. Bien que la forme des couches primaires du germe va encore changer par inflexion de l'embryon au cours de la quatrième semaine (voir Ch. 6), les axes fondamentaux du corps, crânial/caudal, ventral/dorsal, droite/gauche, sont déjà déterminés dès le début de la troisième semaine du développement.

L'ENDODERME DÉFINITIF ET LE MÉSODERME INTRA-EMBRYONNAIRE SE FORMENT PAR GASTRULATION AU NIVEAU DE LA LIGNE PRIMITIVE

Au jour 16, les cellules épiblastiques voisines de la ligne primitive commencent à proliférer, à s'aplatir et à perdre leurs connexions entre elles (Fig. 3.2). Ces cellules aplaties développent de longs prolongements, appelés **pseudopodes**, qui leur permettent de migrer à travers la ligne primitive, dans l'espace entre l'épiblaste et l'hypoblaste. Ce processus d'invagination et de pénétration est appelé **gastrulation**. Quelques-unes des cellules épiblastiques migrantes envahissent l'hypoblaste et déplacent les cellules de celui-ci pour le remplacer tout à fait, ultérieurement, par une nouvelle

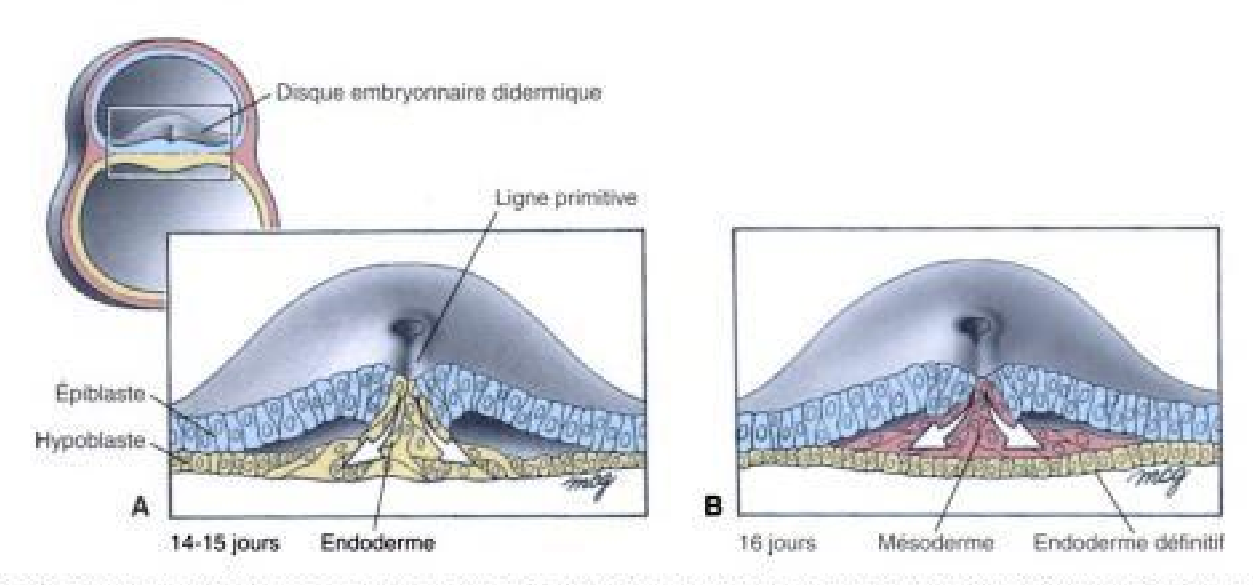


Fig. 3.2 Disques embryonnaires sectionnés à hauteur de la ligne primitive pour montrer la gastrulation. *A*, Aux jours 14 et 15, les cellules épiblastiques qui s'invaginent remplacent l'hypoblaste pour former l'endoderme définitif. *B*, L'épiblaste qui s'invagine au jour 16 migre entre l'épiblaste et l'endoderme pour constituer le mésoderme intra-embryonnaire.

couche de cellules, l'**endoderme définitif** ou **endoderme** (voir Fig. 3.2). L'endoderme définitif est à l'origine du futur intestin et de ses dérivés.

À partir du jour 16, certaines cellules épiblastiques se déplacent à travers la ligne primitive et divergent dans l'espace entre l'épiblaste et l'endoderme définitif naissant pour constituer un troisième feuillet, le **mésoderme intra-embryonnaire** (voir Fig. 3.2). Certaines de ces cellules mésodermiques migrent latéralement ou crânialement alors que d'autres se disposent sur la ligne médiane, près de leur point de pénétration (Fig. 3.2 et 3.3). Les cellules qui passent par la dépression primitive et qui restent sur la ligne médiane sont à l'origine de deux structures : la **plaque préchordale**, masse compacte de mésoderme, crâniale à la dépression primitive, et le **processus notochordal**, qui est un tube dense disposé sur la ligne médiane (voir Fig. 3.6). De chaque côté de la ligne médiane, les cellules du mésoderme s'étendent en un réseau lâche ou feuillet qui reste distinct de l'épiblaste et de l'endoderme (voir Fig. 3.6 et 3.7).

Lorsque le mésoderme intra-embryonnaire et l'endoderme définitif sont constitués, l'épiblaste prend un nouveau nom : l'**ectoderme**. Les trois feuillets définitifs du **disque embryonnaire tridermique** — l'ectoderme, le mésoderme et l'endoderme définitif — dérivent donc tous de l'épiblaste.

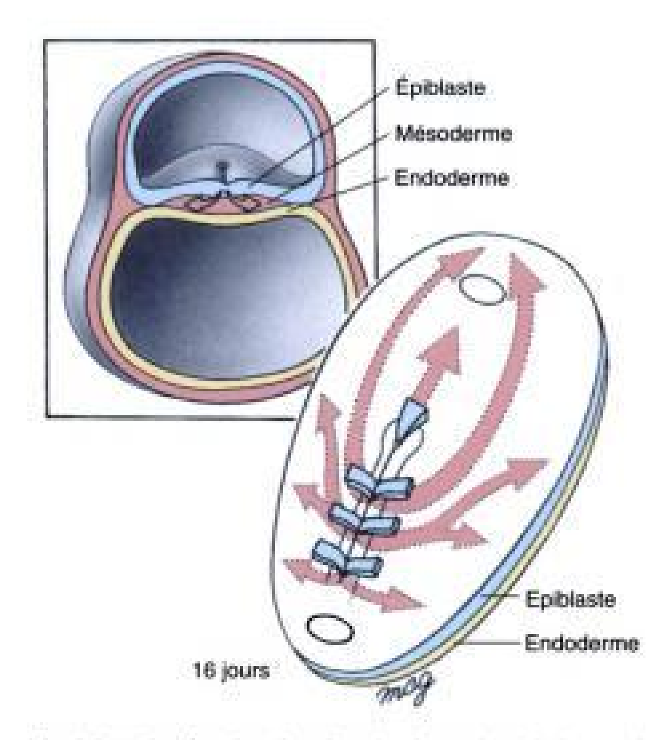


Fig. 3.3 Voies de migration du mésoderme invaginé. Les cellules épiblastiques qui pénètrent au niveau du noeud primitif migrent directement en direction crâniale pour former la plaque préchordale et le processus notochordal. Les cellules qui se rendent en profondeur, à partir de la ligne primitive, constituent le mésoderme disposé de chaque côté de la ligne médiane.

La ligne primitive régresse et disparaît ; l'éminence caudale est à l'origine des structures caudales du corps

Au jour 16, la ligne primitive s'étend sur à peu près la moitié de la longueur de l'embryon. Cependant, au fur et à mesure que progresse la gastrulation, elle régresse en direction caudale, devenant de plus en plus courte (Fig. 3.4). Au jour 22, elle ne représente plus que 10 à 20 % de la longueur de l'embryon ; elle disparaît au jour 26. Aux environs du jour 20, toutefois, elle produit une masse mésodermique caudale et médiane, l'**éminence caudale**, qui est à l'origine des structures mésodermiques caudales du corps ainsi que de la partie la plus caudale du tube neural (voir Ch. 4).

Les mécanismes de la gastrulation ne sont pas bien compris

Le fait que la gastrulation puisse être bloquée par des substances qui interfèrent avec la fonction des microfilaments d'actine suggère qu'un système contractile, utilisant l'actine comme médiateur, aide à la migration des cellules épiblastiques. Mais, d'autres forces pourraient également intervenir. En outre, la raison pour laquelle toutes ces cellules s'invaginent au niveau de la ligne primitive n'est pas claire. Celle-ci pourrait se comporter exactement comme une courroie de transmission pour les cellules venant des régions les plus latérales de l'épiblaste. Il n'est pas impossible que les cellules nées par multiplication au sein de la ligne primitive puissent également jouer un rôle.

La destinée des cellules épiblastiques participant à la gastrulation peut être prédite par leur site d'origine

Il est admis que des régions quelque peu différentes de la ligne primitive soient responsables de la production du mésoderme extra-embryonnaire, de sous-populations du mésoderme intra-embryonnaire ainsi que de l'endoderme définitif. Par exemple, comme indiqué plus haut, les cellules qui migrent à travers l'extrémité caudale de la ligne primitive sont à l'origine de l'éminence caudale. La destinée des différentes populations de cellules épiblastiques qui migrent peut être étudiée expérimentalement, chez l'animal, par la technique du **marquage cellulaire** ou par les **études des lignées cellulaires.**

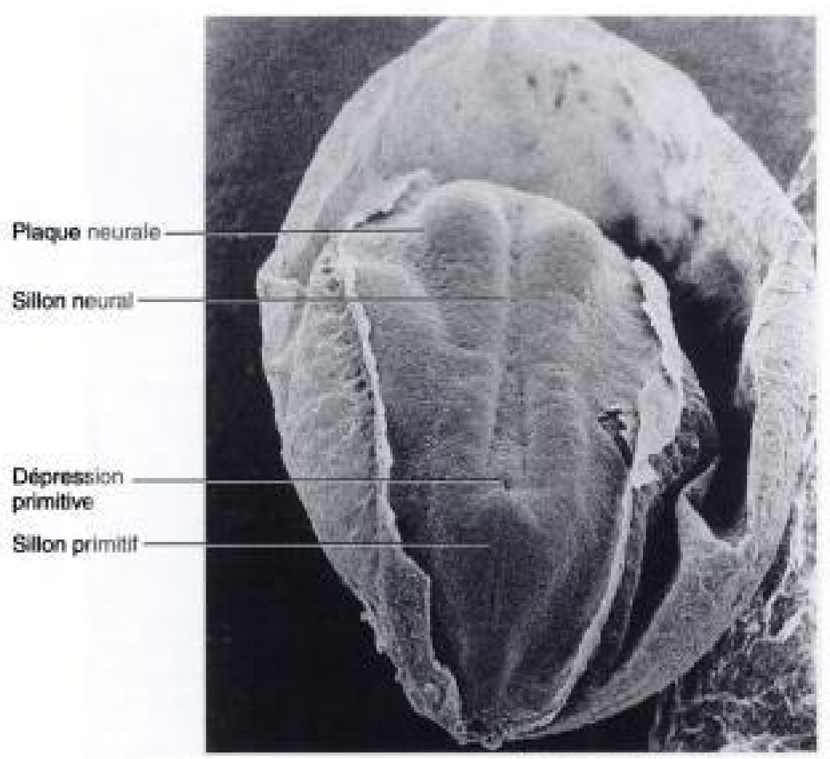


Fig. 3.4 Micrographie, en microscopie électronique à balayage, montrant la surface ectodermique d'un disque embryonnaire tridermique comparable à un embryon humain de 19 jours (extrémité crâniale en haut). La plaque neurale et le sillon neural seront envisagés à la fin du présent chapitre et au début du chapitre 4. (De Tamarin A. 1983. Stage 9 macaque embryos studied by electron microscopy. J Anat 137 : 765.)

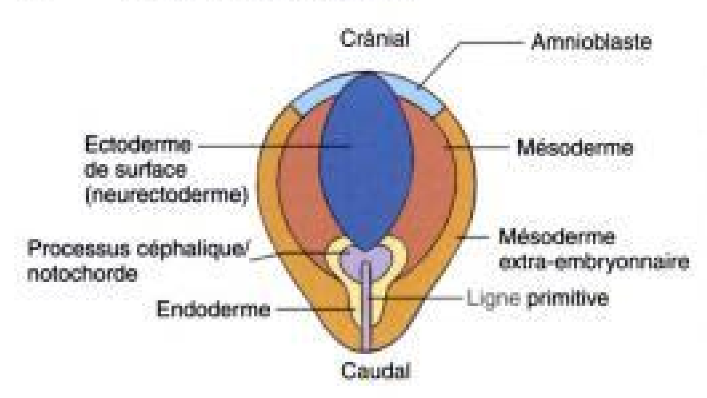


Fig. 3.5 Carte des territoires présomptifs de l'épiblaste, chez l'embryon de souris, montrant les zones qui pénètrent par la ligne primitive pour donner naissance aux principales structures du disque embryonnaire tridermique. Cette carte a été réalisée à l'aide d'une étude des lignées cellulaires dans laquelle des plages de cellules marquées à l'aide de traceurs ont été greffées en différentes régions de l'épiblaste et dont les descendants ont été localisés par la suite. (Modifié d'après Lawson KA, Peterson R. 1992. Clonal analysis of cellfate during gastrulation and early neurulation in the mouse. Symp. 165. John Wiley and Sons, New York.)

Les recherches par marquage ou à l'aide des lignées cellulaires (discutées en détail dans la section consacrée aux principes expérimentaux du chapitre 5) ont permis de construire une carte des territoires présomptifs montrant les destinées des différentes régions spécifiques de l'épiblaste (Fig. 3.5). Il apparaît ainsi que le mésoderme extra-embryonnaire provient de la partie la plus caudale de la ligne primitive ; le segment moyen de celle-ci fournit le mésoderme qui gagne les parties latérales du disque embryonnaire et sa partie crâniale donne le mésoderme amené à rester sur et dans un axe adjacent au plan médio-sagittal ainsi que l'endoderme définitif. L'étude des lignées cellulaires indique que la plupart des cellules épiblastiques, y compris celles qui migrent à travers la ligne primitive, sont **pluripotentes** — c'est-à-dire naturellement capables de se développer dans la plupart des types de l'organisme — et que leur destinée réelle dépend de l'endroit de l'embryon où elles se rendent.

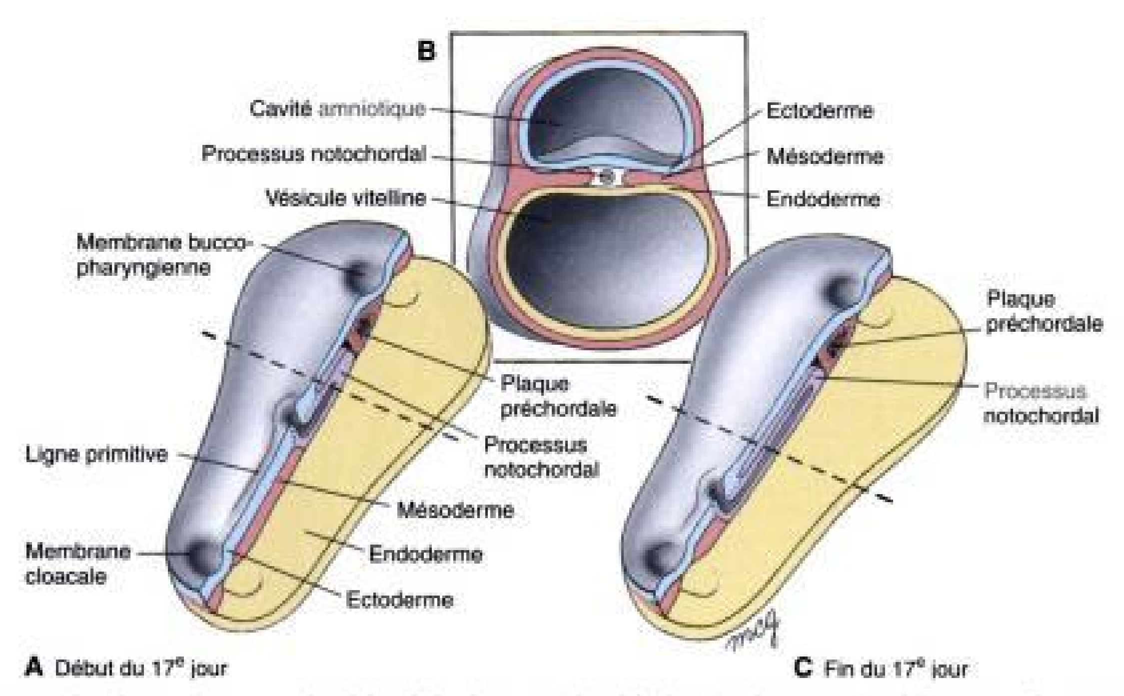


Fig. 3.6 Formation du processus notochordal et de la plaque préchordale du mésoderme. *A, C*, Stades montrant le processus notochordal creux, s'accroissant crânialement, à partir des parois de la dépression primitive. Remarquer les changements dans la longueur relative du processus notochordal et de la ligne primitive en fonction de la croissance de l'embryon. Noter également la fusion de l'ectoderme et de l'endoderme au niveau des membranes bucco-pharyngienne et cloacale. *B*, Coupe transversale dans le disque embryonnaire au niveau indiqué par le trait interrompu.

La notochorde est produite par les cellules qui migrent à travers le nœud primitif

Tout juste caudalement à la plaque préchordale nouvellement formée, le nœud primitif émet un tube mésodermique évidé, le **processus notochordal**. Celui-ci s'allonge par prolifération, à son extrémité proximale, des cellules de la région du nœud primitif, au fur et à mesure que régresse la ligne primitive (Fig. 3.6). Lorsque le processus notochordal est tout à fait constitué, aux environs du jour 20, plusieurs changements importants se produisent pour le transformer en un cordon solide (Fig. 3.7). Tout d'abord, le plancher ventral du tube fusionne avec l'endoderme sous-jacent. Le tube s'ouvre ensuite ventralement en commençant par la région de la dépression primitive. La cavité de la vésicule vitelline communique, par conséquent, de manière transitoire, avec la cavité amniotique, par l'intermédiaire d'une ouverture située au niveau de la dépression primitive et appelée **canal neurentérique** (voir Fig. 3.7*B*). L'ouverture du plancher du tube transforme le **processus notochordal** en une barre aplatie, médio-ventrale, de mésoderme, la **plaque notochordale** (voir Fig. 3.7*A*, *B*). Ce n'est pas avant le jour 22 ou 24 que la plaque notochordale se détache complètement de l'endoderme pour reculer dans l'espace contenant le mésoderme, situé entre l'ectoderme et l'endoderme, et se changer en un cylindre solide, la **notochorde** (voir Fig. 3.7*C*). Au cours de ce processus, quelques cellules d'origine endodermique peuvent être incorporées dans la notochorde.

Le devenir ultime de la notochorde est controversé

Les ébauches rudimentaires des corps vertébraux commencent par s'unir autour de la notochorde ; il est généralement admis que celle-ci est à l'origine du nucléus pulposus situé au centre des disques intervertébraux. Ceci est certainement exact chez l'embryon, chez le foetus et chez le jeune enfant. Il est tout aussi

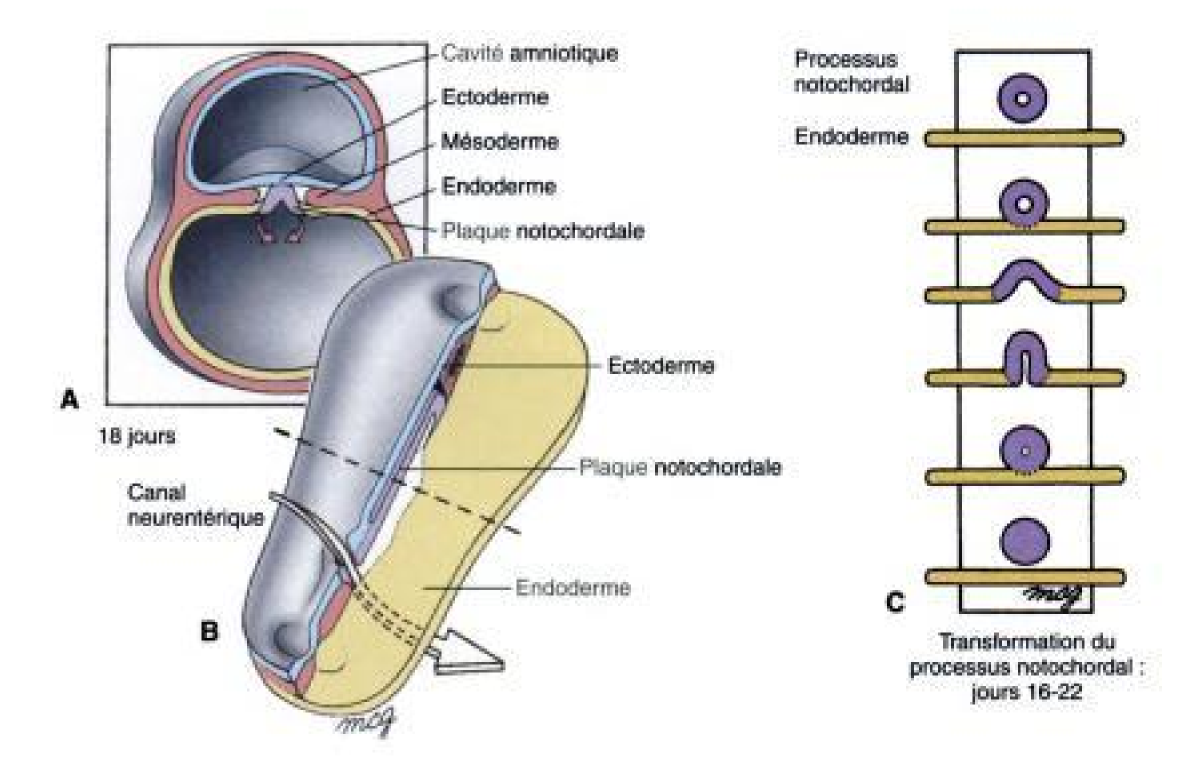


Fig. 3.7 Transformation, entre les jours 16 et 22, du processus notochordal creux en une notochorde solide. *A*, *B*, Premièrement, la paroi ventrale du processus notochordal commence à fusionner avec l'endoderme pour former la plaque notochordale. Comme indiqué en *B*, ce phénomène débute à l'extrémité caudale du processus notochordal et progresse en direction crâniale (la ligne en traits interrompus indique le niveau de la coupe *A*). Un canal neurentérique est brièvement mis en place entre la cavité amniotique et la cavité de la vésicule vitelline. *C*, Stades par lesquels le processus notochordal devient la plaque notochordale puis la notochorde.

certain, cependant, que les cellules d'origine notochordale du nucléus pulposus dégénèrent au cours de la première enfance pour être remplacées par des cellules mésodermiques adjacentes. La notochorde n'entre pas dans la constitution des éléments osseux de la colonne vertébrale. Les cellules notochordales emprisonnées dans les centres des corps vertébraux en voie de développement meurent et disparaissent. La notochorde joue toutefois un rôle important dans l'induction des corps vertébraux et une défectuosité dans cette induction est à l'origine d'anomalies vertébrales variées comme le spina-bifida et la scoliose (voir la section des applications cliniques du Ch. 4).

Le mésoderme est exclu des membranes bucco-pharyngienne et cloacale

Au cours de la troisième semaine du développement, deux discrètes dépressions apparaissent dans l'ectoderme, l'une, à l'extrémité crâniale de l'embryon, près de la plaque préchordale, l'autre, à l'extrémité caudale, en arrière de la ligne primitive. Plus tardivement, dans la troisième semaine, l'ectoderme de ces régions adhère fortement à l'endoderme sous-jacent pour former une membrane bilaminaire de laquelle le mésoderme est exclu. Il s'agit, du côté crânial, de la **membrane bucco-pharyngienne** et, du côté caudal, de la **membrane cloacale**. Ces membranes deviennent ultérieurement les extrémités aveugles du tube digestif. La membrane bucco-pharyngienne s'effondre au cours de la quatrième semaine, pour faire place à l'ouverture de la cavité orale, alors que la membrane cloacale disparait plus tardivement, au cours de la septième semaine, pour former l'anus et les ouvertures du tractus urogénital (voir Ch. 9 et 10).

LE MÉSODERME PARA-AXIAL, L'INTERMÉDIAIRE ET CELUI DE LA LAME LATÉRALE SONT FORMÉS PAR DES CELLULES DE LA LIGNE PRIMITIVE QUI MIGRENT LATÉRALEMENT

Lorsque la ligne primitive régresse, au cours de la troisième semaine, les cellules mésodermiques qui migrent latéralement, à partir de son début, se conden-

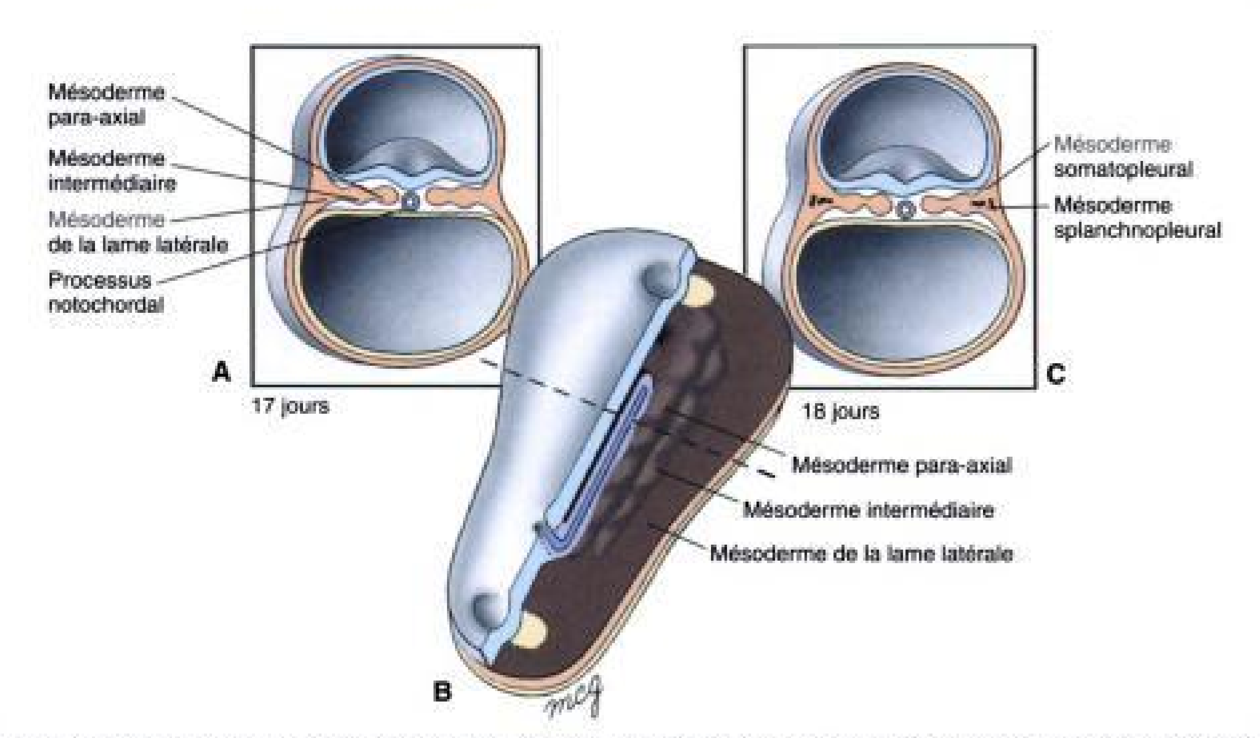


Fig. 3.8 Coupes à travers un embryon de 17 jours montrant la différenciation du mésoderme de chaque côté de la ligne médiane. *A*, Au début du jour 17, le mésoderme a commencé à se différencier en para-axial, intermédiaire et lame latérale. *B*, Coupe sagittale étagée montrant les condensations en barres du mésoderme para-axial et de l'intermédiaire. Le trait interrompu indique le plan des deux coupes transversales. *C*, Plus tard, mais encore dans le jour 17, la lame latérale commence à se vacuoliser pour former l'ébauche du coelome intra-embryonnaire.

sent en structures à l'aspect de cordons et de feuillets, de chaque côté de la notochorde (Fig. 3.8). Ce processus débute à l'extrémité crâniale de l'embryon et progresse en direction postérieure pendant les troisième et quatrième semaines. Le mésoderme situé de chaque côté, au contact immédiat de la notochorde, forme une paire de condensations cylindriques, le **mésoderme para-axial**. Une autre paire de condensations cylindriques, moins marquées, le **mésoderme intermédiaire**, se dispose au côté latéral du précédent. Le reste du mésoderme forme un feuillet aplati le **mésoderme de la lame latérale**.

Ces trois divisions du mésoderme sont à l'origine de structures spécifiques chez l'adulte. Le **mésoderme para-axial** se différencie en squelette axial, en musculature volontaire et en une partie du derme cutané, comme indiqué plus loin. Le **mésoderme intermédiaire** produit le système urinaire et des parties du système génital (voir Ch. 10). Débutant au jour 17, le **mésoderme de la lame latérale** se partage en deux feuillets, un ventral, associé à l'endoderme, et un dorsal, associé à l'ectoderme (voir Fig. 3.8*C*). Le feuillet voisin de l'endoderme est à l'origine du mésothélium recouvrant les organes viscéraux (viscères) ; de ce fait, il est appelé **mésoderme splanchnopleural** (du grec *splanchnon*, viscère). Le feuillet adjacent à l'ectoderme donne naissance au revêtement intérieur de la paroi du corps, à des parties des membres et à la plus grande partie du derme. Il a reçu le nom de **mésoderme somatopleural** (du grec *soma*, corps). Le développement ultérieur du mésoderme de la lame latérale est envisagé dans les chapitres 6 et 14.

Le mésoderme para-axial donne les somitomères puis les somites

Dès qu'il se forme, le mésoderme para-axial se condense en une série de structures arrondies, disposées en spirale, les **somitomères**. Le développement précoce de ces formations chez l'homme a été largement déduit d'études réalisées chez l'animal. Les examens en microscopie électronique à balayage d'embryons d'animaux, depuis le poisson jusqu'à la souris, ont montré que les somitomères apparaissent d'abord comme une discrète segmentation dans le mésoderme para-axial le plus crânial, juste de chaque côté de la plaque notochordale, à un stade correspondant au 18e ou au 19e jour du développement humain. Une observation attentive fait constater que les somitomères sont constitués d'amas spiralés de cellules du mésoderme para-axial (Fig. 3.9). La formation des somitomères se poursuit au cours des troisième et quatrième semaines, commençant par plusieurs paires dans la région présomptive du crâne et se poursuivant, dans le sens crânio-caudal, à travers les régions cervicales,

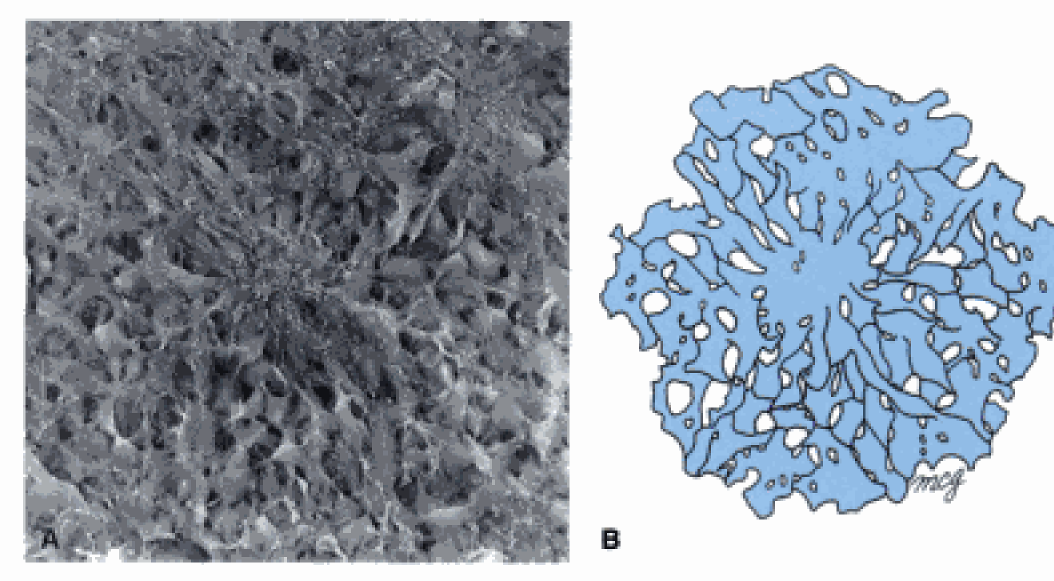


Fig. 3.9 *A*, Micrographie, en microscopie électronique à balayage, et *B*, esquisse correspondante d'un somitomère. L'architecture concentrique de ces structures est plus facile à discerner sur des photographies stéréoscopiques. (Photographie aimablement fournie par le Dr. Antone Jacobson.)

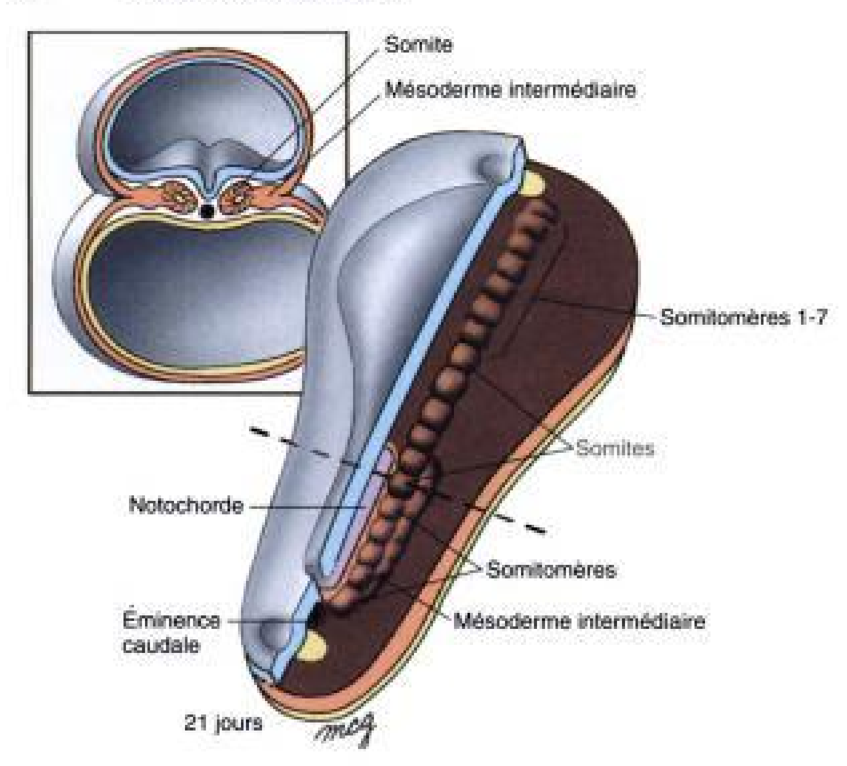


Fig. 3.10 Coupes à travers un embryon de 21 jours. Les portions crâniale et caudale du mésoderme para-axial sont organisées en somitomères ; les quatre somitomères occipitaux et les deux premiers cervicaux sont différenciés en somites. Les sept somitomères les plus crâniaux ne deviennent jamais des somites. La ligne en traits interrompus indique le niveau de la coupe transversale. À ce niveau, la lame latérale contient l'ébauche du coelome intra-embryonnaire.

thoracique, lombaire, sacrale et coccygienne (Fig. 3-10).

La plupart des somitomères continuent leur développement pour former des blocs de mésoderme segmentés, les **somites** (Fig. 3.11 et 3.12). Cependant, dans toutes les espèces étudiées, les sept premières paires de somitomères n'évoluent pas et ne donnent pas de somites. Tout au plus sont-ils à l'origine des muscles striés de la face, de la mâchoire et du pharynx. Comme décrit dans le chapitre 12, ces muscles se différencient avec les arcs pharyngiens segmentaires qui se développent de chaque côté du pharynx. Les arcs pharyngiens sont les éléments centraux de la formation du cou et de la face (voir Ch. 12).

Les premiers somites apparaissent au jour 20, dans la région de la future base du crâne

En admettant que l'embryon humain se développe de la même manière qu'un large spectre évolutif d'animaux,

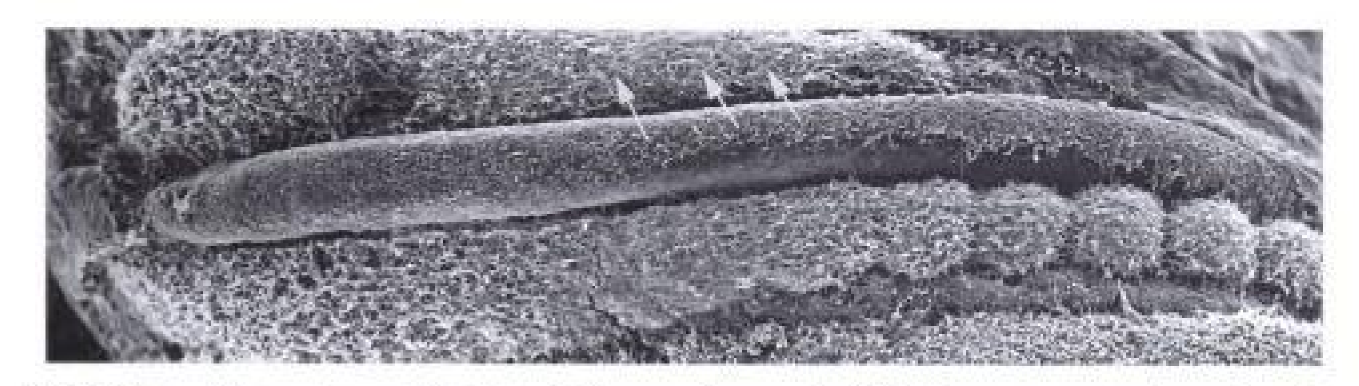


Fig. 3.11 Micrographie, en microscopie électronique à balayage, après suppression de l'ectoderme, pour montrer les somites et, plus caudalement, le mésoderme para-axial qui n'est pas encore segmenté. Les flèches désignent la région de formation des somitomères. (D'après Bellairs R. 1986. The primitive streak. Anat Embryol 174 : 1.)

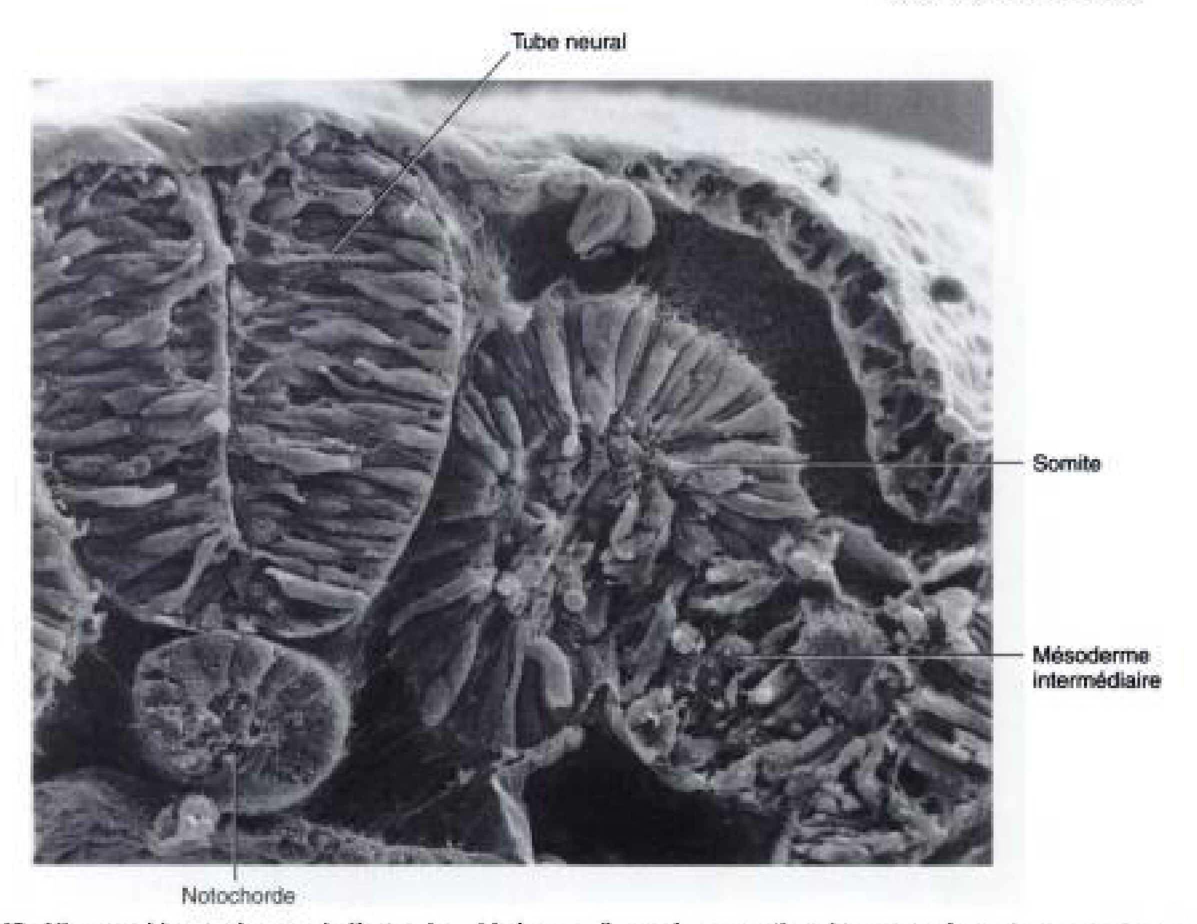


Fig. 3.12 Micrographie, en microscopie électronique à balayage, d'un embryon sectionné transversalement pour montrer un somite et le mésoderme intermédiaire. Remarquer également la notochorde et le tube neural en voie de développement. (Photographie aimablement fournie par le Dr. Kathryn Tosney.)

les huitième, neuvième et dixième paires de somitomères se différencient pour constituer, au jour 20, les première, seconde et troisième paires de somites (voir Fig. 3.10). Le reste des somites apparaît dans l'ordre crânio-caudal, à raison de trois ou quatre par jour, pour s'achever au jour 30. Chez l'homme, environ 42 à 44 paires de somites sont mis en place, le long de la notochorde, depuis la région occipitale (base du crâne) jusqu'à la région de la queue embryonnaire. Cependant, plusieurs somites, les plus caudaux, disparaissent par la suite pour aboutir au nombre final approximatif de 37 paires.

Les somites établissent l'organisation segmentaire du corps

Les somites sont à l'origine de la plus grande partie du squelette axial, c'est-à-dire la colonne vertébrale et une partie de l'os occipital du crâne, de la musculature volontaire du cou, de la paroi du corps et des membres, ainsi qu'à une partie du derme du cou et du tronc. Il devient ainsi évident, par conséquent, que l'organisation et les migrations des somites sont d'une importance considérable dans le plan de développement de l'ensemble du corps.

Les quatre premières paires de somites forment la région occipitale ; ils contribuent à la mise en place de la partie occipitale du crâne, des os qui entourent le nez, les yeux et les oreilles internes, des muscles extrinsèques du globe oculaire et ceux de la langue (voir Ch. 12). Les huit paires suivantes sont à l'origine de la région **cervicale** présomptive. Le somite cervical le plus crânial contribue également à former l'os occipital ; les autres donnent naissance aux vertèbres cervicales, aux muscles associés ainsi qu'à une partie du derme du cou (voir Ch. 4). Les douze paires suivantes, les **somites thoraciques**, produisent les vertèbres thoraciques, la musculature, les os et une partie du derme de la paroi thoracique ainsi qu'une partie de la paroi abdominale. Des cellules provenant des somites cervicaux et thoraciques envahissent également les

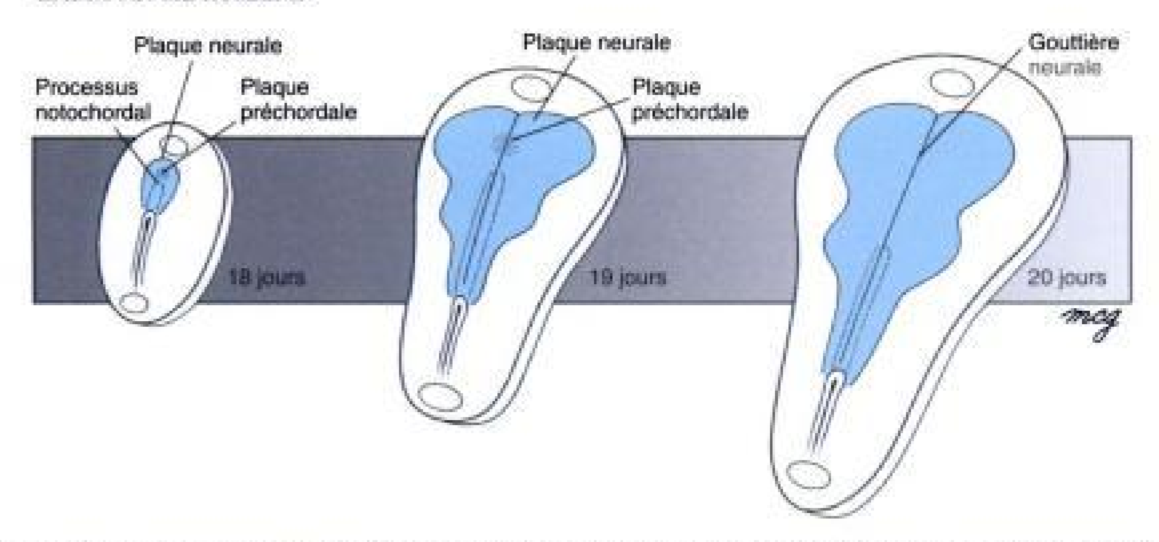


Fig. 3.13 Séquence schématique destinée à montrer comment la plaque neurale grandit et change de proportions entre les jours 18 et 20. La ligne primitive se raccourcit à peine, mais elle occupe une proportion progressivement plus petite de la longueur du disque embryonnaire, au fur et à mesure que croissent la plaque neurale et l'embryon.

bourgeons des membres thoraciques pour entrer dans la constitution de leur musculature (voir Ch. 11).

Caudalement aux somites thoraciques, les cinq **somites lombaires** forment le derme et les muscles de l'abdomen ainsi que les vertèbres lombaires ; les cinq **somites sacraux** sont à l'origine du sacrum, du derme et de la musculature correspondante. Des cellules des somites lombaires pénètrent les bourgeons des membres inférieurs pour constituer leur musculature. Finalement, les trois **somites coccygiens**, qui persistent après la dégénérescence des somites les plus caudaux, sont à l'origine du coccyx.

LE MÉSODERME AXIAL INDUIT L'ECTODERME SUS-JACENT À FORMER LA PLAQUE NEURALE

Le premier événement à l'origine du futur système nerveux central correspond à l'apparition, au jour 18, de la **plaque neurale**, épaississement médio-sagittal de l'épiblaste crânialement à la dépression primitive (Fig. 3.13 et 3.14). Tout se passe comme si la plaque neurale se développait en réponse à des **substances inductrices** sécrétées par les structures mésodermiques axiales sous-jacentes, c'est-à-dire la plaque préchordale et la portion crâniale de la plaque notochordale. Ces substances diffusent vers les cellules épiblastiques sus-jacentes au niveau desquelles elles activent des gènes spécifiques responsables de la différenciation en une épaisse colonne pluristratifiée de **cellules neuro-épithéliales (neurectoderme)**. La plaque neurale apparaît d'abord à l'extrémité crâniale de l'embryon et se

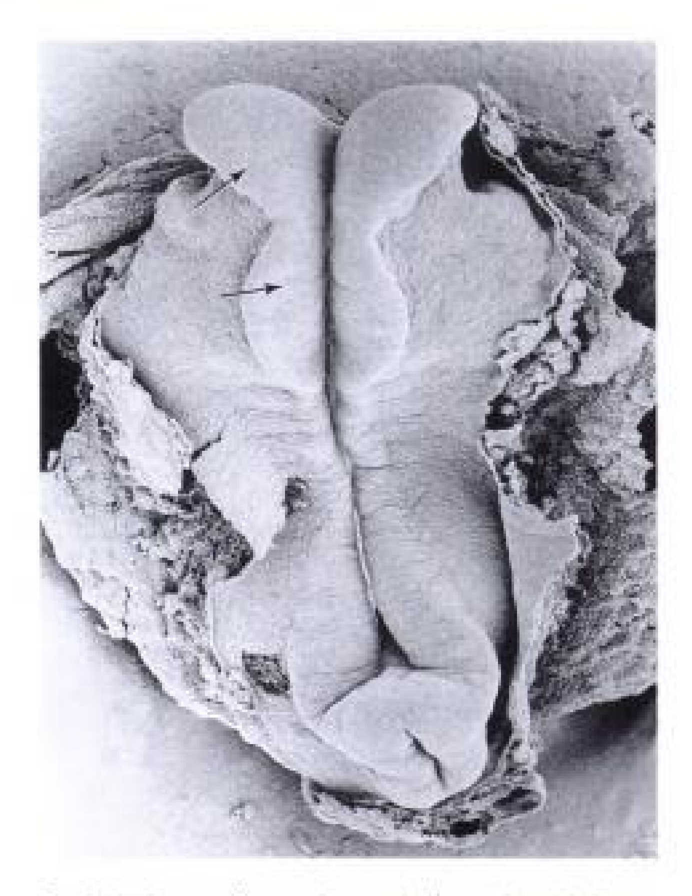


Fig. 3.14 Micrographie, en microscopie électronique à balayage, d'un embryon comparable à celui de 20 jours chez l'homme. La plaque neurale est clairement visible tout comme les renflements à l'origine des grandes subdivisions de l'encéphale (flèches). Seule une petite partie de la ligne primitive persiste ; celle-ci disparaît au jour 25. (De Tamarin A. 1983. Stage 9 macaque embryos studied by electron microscopy. J Anat 137 :765.)

différencie dans le sens crânio-caudal. Comme indiqué dans le chapitre 4, la plaque neurale s'invagine, au cours de la quatrième semaine, pour former le tube neural, précurseur du système nerveux central. Les lèvres latérales de la plaque neurale sont aussi à l'origine d'une population extrêmement importante de cellules, la **crête neurale**, qui s'isole au cours de la formation du tube neural et qui migre dans l'embryon pour donner naissance à de nombreuses structures.

La plaque neurale forme l'encéphale et la moelle épinière

La plaque neurale est large, crânialement, et effilée, caudalement. La portion crâniale et large est à l'origine de l'encéphale. Même à ce stade très précoce de la différenciation, l'encéphale présomptif apparaît clairement divisé en prosencéphale (cerveau antérieur), mésencéphale (cerveau moyen) et rhombencéphale (cerveau postérieur) (voir Fig. 3.14). La portion caudale et étroite, surplombant la notochorde et accompagnant les somites en voie de développement, est à l'origine de la moelle épinière (Fig. 3.12 à 3.14).

Le rôle de la gastrulation dans l'induction du système nerveux central a été démontré pour la première fois par Mangold et Spemann, chez des embryons d'amphibiens. Leurs travaux et d'autres, qui ont conduit à la compréhension actuelle des interactions inductives, sont décrits dans la section consacrée aux principes expérimentaux du présent chapitre et dans le chapitre 4.

Applications cliniques

GASTRULATION ANORMALE

Un éventail de malformations caudales humaines à l'origine d'un puzzle développemental

En 1961, Duhamel a décrit un syndrome qu'il a qualifié de **régression caudale** et qui est caractérisé par des degrés variables de (1) flexion, inversion et rotation latérale des membres inférieurs ; (2) anomalies des vertèbres lombaires et sacrales ; (3) imperforation anale ; (4) agénésie des reins et du tractus urinaire et (5) agénésie des organes génitaux internes à l'exception des gonades. Dans certains cas extrêmes, la déficience du développement caudal aboutit à la fusion précoce des bourgeons des membres inférieurs donnant l'aspect d'une sirène d'où son nom de **sirénomélie** (Fig. 3.15). Plusieurs syndromes semblables ont été décrits par la suite. L'ensemble de cette constellation de syndromes, dont la gravité varie depuis des lésions relativement mineures des vertèbres coccygiennes jusqu'à la sirénomélie, a été mis en rapport avec une **agénésie caudale**, ou **agénésie sacrale** ou **dysplasie caudale**. Des sujets atteints de malformations squelettiques et viscérales de ce type ont également tendance à présenter différents degrés de déficits neurologiques, plus particulièrement dans les régions caudales. Comme l'étiologie de cette constellation de défauts n'est pas encore établie, les expressions, neutres au plan pathogénique, de « dysplasie caudale » ou « dysgénésie caudale » paraissent être les désignations les plus prudentes.

Chez certaine sujets, les malformations caudales sont associées à des anamolies situées plus crânialement. L'une de ces associations, dite « VATER », présente quelques-unes ou toutes les anomalies suivantes : anomalies *v*ertébrales, atrésie *a*nale, fistule *t*rachéo-oesophagienne, anomalies *r*énales et *r*adiales de l'avant-bras. Une forme plus étendue de cette association, la VACTERL, comprend en plus des anomalies *c*ardio-vasculaires et des membres. Un certain nombre d'autres syndromes peuvent être considérés comme étant en rapport avec ces associations.

Ces diverses anomalies sont-elles en rapport avec le développement ?

Dans ces associations, la diversité des anomalies ne semble pas, à première vue, admettre l'idée d'un mécanisme unique à leur origine. Il convient cependant de faire remarquer que ces malformations surviennent en association bien plus fréquemment que ne le laisse supposer le fait du hasard. Il paraît aussi peu probable que le relativement grand nombre de sujets atteints par ces mêmes éventails de malformations multiples puissent avoir été victimes d'agents chimiques tératogènes puisque deux ou trois de ceux-ci auraient dû



Fig. 3.15 Sirénomélie. La réduction sévère des structures caudales aboutit à la fusion des bourgeons des membres inférieurs. (Photographie aimablement offerte par le Children's Hospital Medical Center, Cincinatti, Ohio).

agir sur différentes ébauches d'organes, chacun au moment de sa période spécifique de sensibilité. Un examen plus attentif, tenant compte du moment de la formation des structures anormales et des mécanismes qui les régissent, suggère que beaucoup de ces malformations sont à mettre en rapport avec des défauts de la croissance et de la migration du mésoderme au cours de la troisième semaine.

Une gastrulation défectueuse peut induire une dysplasie caudale et des anomalies mésodermiques associées

Les formations mésodermiques mises en place au cours des troisième et quatrième semaines participent au développement de la plupart des structures impliquées dans la dysplasie caudale et les malformations associées. Ainsi, par exemple, les vertèbres sacrales et coccygiennes naissent de **sclérotomes** eux-mêmes dérivés des somites sacraux et caudaux (voir Ch. 4). Le mésoderme intermédiaire se différencie pour donner les reins en réponse à l'induction du mésoderme des bourgeons urétériques. L'imperforation anale peut résulter de la migration incomplète des septa mésodermiques alors que les fistules oesophago-trachéales peuvent résulter d'un défaut d'interaction entre l'ébauche endodermique de l'intestin antérieur et le mésoderme (voir la section des applications cliniques du Ch. 6). Les malformations radiales de l'avant-bras sont, apparemment, à mettre en rapport avec des anomalies de la migration et de la différenciation du mésoderme de la lame latérale. Il paraît donc raisonnable d'admettre qu'un trouble de la gastrulation puisse altérer la migration et la différenciation du mésoderme et provoquer une série de défauts comme ceux dont il est question ici.

L'étiologie de la dysplasie caudale relève, à la fois, de facteurs génétiques et environnementaux

Un éventail de défauts du mésoderme caudal semblables à ceux décrits chez l'homme ont pu être induits chez des embryons de poulet en injectant de l'insuline dans l'oeuf au cours de la gastrulation. Une autre manière de montrer qu'une gastrulation anormale est impliquée dans la genèse de ces anomalies est liée au fait que l'irradiation de la ligne primitive, chez l'embryon de poulet, provoque de la sirénomélie. D'autre part, une base génétique du syndrome de la dysplasie caudale humaine est implicite à la suite des résultats des caractérisations génétiques et moléculaires obtenues dans des séries de souris mutantes anoures ou brachyoures, qui furent décrites dans les années 1920 et 1930. Ces souris ont également présenté, en plus des anomalies de la queue, un ensemble de défauts du mésoderme ainsi que des troubles de la gastrulation très semblables à ceux observés dans la dysplasie caudale humaine.

Les états anoure ou brachyoure de la souris sont consécutifs à des mutations au niveau des loci des gènes impliqués dans la gastrulation et dans le développement de la notochorde

Les défauts des souris anoures ou brachyoures ont pu être localisés dans deux régions, appelées *T* et *t*, sur le chromosome 17. Le locus *T* est une unité génétique

bien définie, située près du centromère. L'allèle *t*, au contraire, semble représenter des mutations en plusieurs loci, dans une petite région du chromosome 17. Ces loci *t* paraissent toujours être transmis ensemble.

L'analyse génétique montre que les loci *T* et *t* influencent très tôt le développement embryonnaire tout comme l'induction des vertèbres et du tube neural. Quelques embryons homozygotes de l'allèle *T* mutant dominant *(T/T)* sont incapables de donner un blastocyste viable ou capable de s'implanter ; ceux qui s'implantent présentent des troubles dans la migration du mésoderme et dans la formation de la notochorde avec mort précoce. Des études histologiques indiquent que la mutation *T* interfère dans la gastrulation en empêchant la pénétration normale des cellules épiblastiques au niveau de la ligne primitive. A l'inverse de l'allèle *T*, les allèles *t* sont récessifs. Tous les homozygotes *t/t* connus présentent des aberrations semblables à celles des mutants *T/T* et meurent précocement au début du développement. Les hétérozygotes *T/+* (+ indique l'allèle normal ou sauvage) et les animaux avec un génotype *t/+* sont viables mais sont affectés de défauts du développement de la notochorde qui correspondent, typiquement, soit à une incapacité de se séparer de l'endoderme, soit à une fusion secondaire avec le tube neural. Il a été suggéré que les troubles de la gastrulation et du comportement des cellules de la notochorde exhibés par les souris mutantes *T* et *t* seraient dus à des adhérences intercellulaires exagérément fortes, au niveau de l'épiblaste et du mésoderme, au cours du développement précoce.

Le rôle que joue la protéine du gène *T* dans la formation du mésoderme n'est pas connu exactement. Mais, l'expression de ce gène au niveau de la ligne primitive et du mésoderme en voie de gastrulation montre clairement comment la mutation de ce gène provoque une gamme étendue d'anomalies du mésoderme axial observées chez la souris avec un mutant de l'allèle *T*. La similarité entre les défauts observés chez la souris mutante *T* et *t* et ceux rencontrés dans la dysplasie caudale humaine suggère, à tout le moins, de poursuivre l'étude de ce modèle en vue de recueillir des informations à propos de la production de mésoderme chez l'homme. Des perspectives supplémentaires résulteront sans aucun doute des études des nouveaux membres de la famille en expansion des facteurs de transcription de la boîte T (voir les principes expérimentaux du présent chapitre).

Principes expérimentaux

CONTRÔLE DU DÉVELOPPEMENT PAR L'EXPRESSION D'UNE CASCADE DE GÈNES

Le développement de l'embryon humain est contrôlé par une cascade de gènes modifiés à partir de ceux utilisés par les organismes inférieurs

Les embryons humains, comme ceux des êtres inférieurs, développent leurs caractères définitifs à partir de la transformation graduelle de précurseurs simples. Ce processus de développement est appelé **épigenèse.**

Il est maintenant évident que le **développement épigénétique** du corps humain est sous la dépendance d'une **cascade de gènes de l'expression**, c'est-à-dire que des gènes régulateurs, agissant très tôt, initient le processus de développement et induisent directement ou indirectement l'expression d'autre gènes situés « en aval ». Les activités de ces gènes en induisent d'autres à leur tour jusqu'à ceux qui encodent les caractéristiques structurelles et fonctionnelles des cellules spécifiques et des tissus de l'embryon. Bien que ces cascades aient été décrites en détail dans des organismes comme la mouche ***Drosophile***, nous en savons beaucoup moins à propos des embryons de vertébrés. Il y a cependant une évidence criante que de nombreux aspects de la hiérarchie génétique du développement ont été remarquablement conservés au cours de l'évolution.

Chez la *Drosophile*, la cascade épigénétique est initiée par des gènes exprimés avant la fécondation, les **gènes de l'effet maternel**. Ceux-ci encodent des signaux déterminant les axes de l'embryon, notamment l'axe antéro-postérieur (axe crânio-caudal de l'homme), l'axe dorso-ventral et l'axe droite/gauche. Chez la mouche, les gènes de l'effet maternel encodent des **facteurs de croissance** ou des **facteurs de transcription** qui communiquent les différences à des sous-régions de l'ovocyte, du zygote ou du jeune embryon, le long des axes respectifs. Bien qu'une telle localisation des **déterminants cytoplasmiques** soit

importante pour le développement de la *Drosophile* et de certains vertébrés, tel l'amphibien *Xenopus*, il est évident que le cytoplasme de l'ovocyte de mammifère est relativement homogène dans sa composition.

Au début du développement de l'embryon, l'expression des gènes de l'effet maternel est remplacée par une classe de **gènes dits du zygote**. Chez la *Drosophile*, une classe de gènes du zygote est appelée **gènes de la segmentation** parce que leur expression provoque la subdivision des embryons en plusieurs fragments virtuellement identiques. Nombre de ces gènes encodant des **facteurs de transcription** peuvent allumer ou éteindre d'autres gènes fixant d'autres régions régulatrices de l'ADN. En outre, plusieurs gènes contenant des séquences de nucléotides en rapport avec les gènes de la segmentation de la *Drosophile* ont été identifiés chez les mammifères et la conversion de « l'effet maternel » en « effet zygote » se produit également aux premiers stades de la segmentation dans ces organismes supérieurs. Comme dans le cas de la *Drosophile*, certains de ces gènes de mammifères peuvent également jouer un rôle dans la segmentation. Par exemple, celle du cerveau postérieur de mammifère (voir Ch. 5, 12 et 13), des arcs pharyngiens des régions de la tête et du cou (voir Ch. 12) et des somites du tronc (voir Ch. 4) est contrôlée génétiquement.

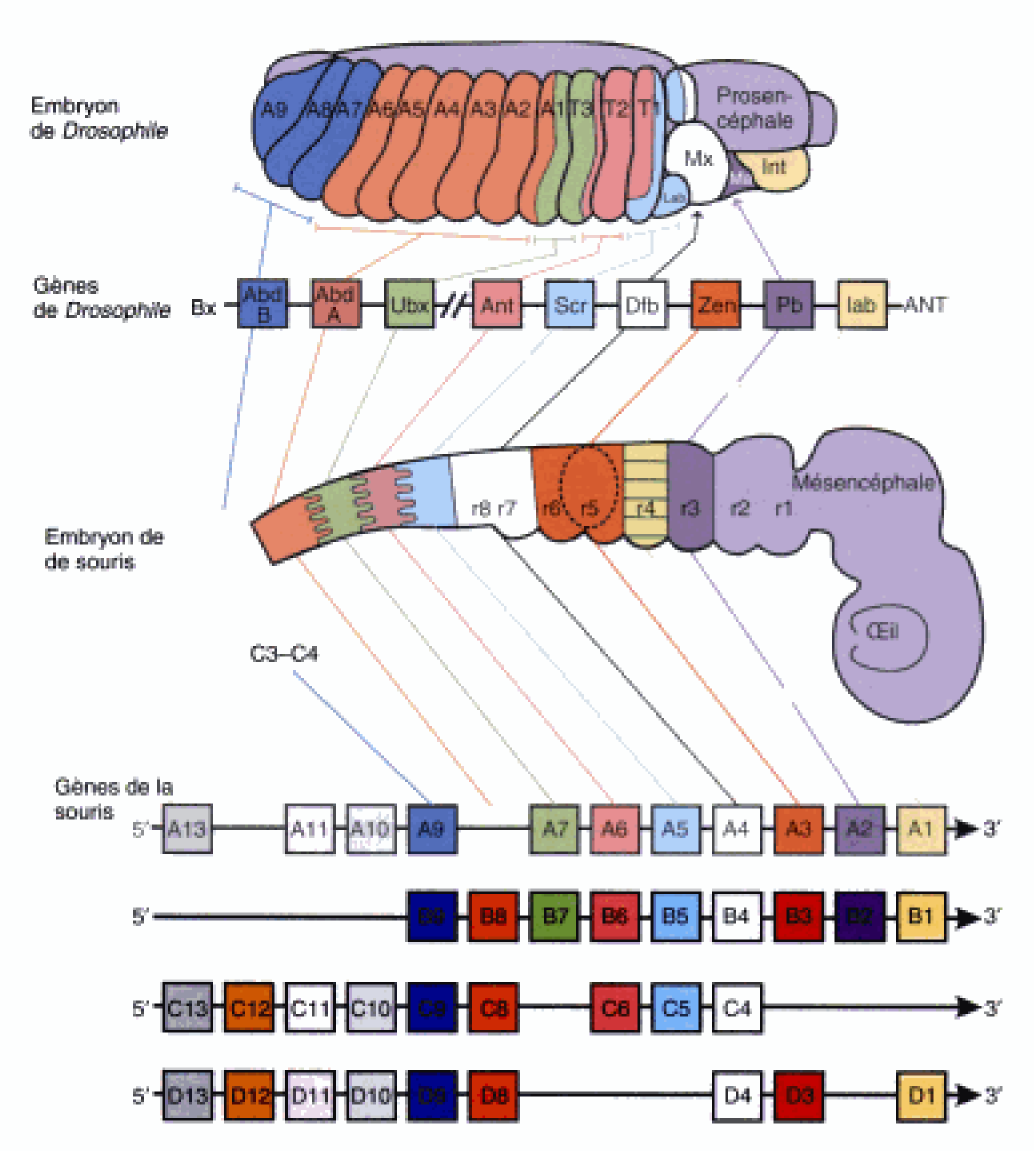


Fig. 3.16 Alignement de quatre complexes *Hox* de vertébrés avec le complexe homéotique de la *Drosophile*. (Adapté d'après Krumlauf R. 1993. *Hox* genes pattern and pattern formation in the branchial region of the vertebrate head. Trends Genet 9 : 106.)

Ensuite, les gènes de la segmentation de la mouche et les changements développementaux qu'ils apportent induisent l'expression des gènes **homéotiques**. Ces gènes contiennent une région de l'ADN, appelée **homéobox**, qui contient 183 paires de bases particulièrement bien conservées. Elle encode l'**homéodomaine** de 61 acides aminés. En retour, celui-ci reconnaît et unit les séquences spécifiques d'ADN d'autres gènes. Ces protéines encodées fonctionnent donc comme des facteurs de transcription qui contrôlent l'activité de nombreux gènes « en aval » et, en conséquence, sont souvent considérés comme **gènes majeurs du contrôle**. Un sous-groupe spécial de gènes homéobox de la *Drosophile* est organisé en deux ensembles sur le chromosome 3 et sont appelés, collectivement, **complexe homéotique**, ou **HOM-C** (Fig. 3.16). Apparemment, un ancêtre commun de ce complexe a été reproduit une fois et ensuite, chaque complexe résultant a été reproduit à nouveau au cours de l'évolution des mammifères. Les quatre complexes des gènes homéobox des mammifères sont appelés les **gènes *Hox***.

Chez la *Drosophile*, des mutations des gènes homéotiques produisent souvent des transformations remarquables de parties du corps. Par exemple, une mutation responsable de l'expression erronée du gène *Antennapedia*, au cours du développement, peut rendre compte du fait que les cellules qui, normalement, produisent des antennes ont développé des membres qui grandissent sur la tête. De même, une mutation du gène *Ultrabithorax* peut induire une transformation homéotique du troisième segment thoracique en un deuxième segment thoracique additionnel, aboutissant à la naissance d'une mouche à quatre ailes au lieu de deux.

Les gènes HOM-C de la *Drosophile* et les gènes *Hox* des mammifères se sont extrêmement bien conservés, au cours de l'évolution, aussi bien au niveau de l'organisation, de la séquence, de l'expression et de la fonction. Bien que les gènes *Hox* de mammifères aient été altérés individuellement au cours de l'évolution, ils ont gardé une séquence homologue significative avec les gènes HOM-C des insectes. L'ordre des gènes *Hox* des mammifères est parallèle à celui des gènes HOM-C de la *Drosophile*. Les séquences d'acides aminés des homéodomaines de la *Drosophile* et celles de leurs **orthologues** mammaliens ou correspondants sont souvent identiques à plus de 90 %. En outre, aussi bien chez les mammifères que chez les mouches, ces gènes montrent la propriété de colinéarité, avec la position de l'un d'eux dans le groupe reflétant son domaine d'expression dans l'embryon en développement. Comme le montre la Figure 3.16, les gènes situés dans des positions au-delà de 5' dans l'ensemble sont exprimés dans les régions les plus caudales de l'embryon.

Les mouches **transgéniques**, avec des gènes supplémentaires, ajoutés expérimentalement, ont été utilisées pour démontrer un niveau inattendu de conservation entre le groupe HOM-C de la *Drosophile* et les gènes *Hox* des mammifères. Par exemple, l'expression erronée de l'orthologue mammalien du gène *Antennapedia* de la mouche en développement produit également la transformation homéotique des antennes en membres. Ceci suggère que les gènes de la *Drosophile* et ceux des mammifères sont capables de reconnaître les mêmes cibles en aval et d'initier la même cascade génétique. Il est intéressant de noter que l'expression erronée du gène *Antennapedia* de la *Drosophile* ou du correspondant mammalien entraîne la formation ectopique des membres chez la *Drosophile* mais pas de membres mammaliens. Ceci est dû au contexte génétique de la mouche dont les gènes en aval sont uniquement capables de développer un membre de mouche.

LA GASTRULATION DES MAMMIFÈRES EST UN PROCESSUS CONTRÔLÉ EN PLUSIEURS ÉTAPES PAR LES ACTIVITÉS DE LA LIGNE PRIMITIVE

La ligne primitive des mammifères apparait très tôt dans le développement

Les trois axes principaux de l'embryon humain sont bien établis à la fin de la seconde semaine du développement. L'extrémité crâniale se distingue par une membrane bucco-pharyngienne et l'extrémité caudale, par une membrane cloacale. L'épiblaste couvre la face dorsale et l'hypoblaste tapisse la face ventrale de l'embryon. En outre, une structure, appelée **ligne primitive**, avec son **nœud primitif** et son **sillon primitif**, divise l'embryon de mammifère en une moitié droite et une moitié gauche (voir Fig. 3.1). D'autres embryons de vertébrés forment des structures homologues de la ligne primitive mammalienne ; c'est le cas du **bouclier ectopique** des poissons, de la **lèvre blastoporale** des amphibiens et du **nœud de Henson** des oiseaux.

La ligne primitive est un organisateur embryonnaire

La fonction du **nœud primitif** et des structures homologues chez les autres animaux est remarquablement fidèle. Comme envisagé dans la section descrip-

tive du présent chapitre, le nœud primitif et d'autres régions de la ligne primitive, par un processus connu sous le nom de **gastrulation**, représente le mécanisme qui donne naissance aux trois feuillets cellulaires définitifs à partir de l'épiblaste : l'endoderme définitif, le mésoderme et l'ectoderme définitif. Mais, le fait le plus surprenant est que le nœud primitif a la capacité d'induire un second axe embryonnaire s'il est greffé en un site ectopique d'un autre embryon (Fig. 3.17*A*). Ce phénomène a été observé pour la première fois en 1924, par Hilda Mangold et Hans Spemann, qui travaillaient sur des embryons de grenouille. Étant donné que la greffe de lèvre blastoporale était capable de donner naissance à un embryon de grenouille entier, il fut décidé de l'appeler **organisateur embryonnaire** ; maintenant, il est souvent appelé **organisateur de Spemann.**

L'analyse génétique/moléculaire révèle l'existence d'étapes critiques dans le processus de gastrulation

La découverte initiale de l'organisateur embryonnaire a stimulé la recherche de substance(s) organisatrice(s) dans la lèvre blastoporale et dans la ligne primitive. Spécialement, au cours des dernières années, l'analyse génétique/moléculaire de l'organisateur dans une variété d'organismes a été entreprise et a révélé l'identité et les fonctions des éléments contrôlant la cascade régulatrice qui dirige les différentes étapes de la gastrulation, comme indiqué dans la Figure 3.18. Ces études ont mis à jour des nouvelles fonctions inattendues de l'organisateur, comme l'initiation du développement de l'asymétrie bilatérale de l'embryon (voir Ch. 9). Elles ont également montré plus clairement d'autres fonctions, comme l'induction de la tête, du tronc et de la queue par les différentes sous-régions de l'organisateur et les interactions synergiques de facteurs de dorsalisation et de ventralisation qui conduisent à l'**établissement du plan de base du corps.** Enfin, ces études ont montré comment l'altération de quelques-uns de ces gènes régulateurs pouvait expliquer la pathogénie de certaines maladies congénitales de l'homme.

La ligne primitive est d'abord induite dans l'épiblaste par les activités des gènes de l'effet maternel

Des études sur la gastrulation d'amphibien montrent que les premiers besoins pour initier celle-ci est l'expression et la libération de facteurs à partir d'une région spécifique de l'ovocyte appelée **centre Nieukoop.** Cette région du cytoplasme contient des ARN messagers transcrits d'abord par les gènes de l'effet maternel. Chez les mammifères, il est probable que des facteurs équivalents, comme la **β-caténine** et





Fig. 3.17. *A*, Un donneur de blastopore greffé sur un embryon de grenouille, receveur, induit la formation complète d'un axe corporel secondaire aboutissant à des jumeaux conjoints. *B*, Un embryon de grenouille a été irradié avec de la lumière ultraviolette, de manière à abolir l'activité de son « organisateur » puis, les deux blastomères ont été injectés avec de l'ARNm goosecoid provoquant l'induction de deux axes embryonnaires. (*A*, Photographie aimablement offerte par le Dr. Douglas Melton. *B*, De Steinbeisser H, De Robertis EM, Ku M et al. 1993. *Xenopus* axis formation : induction of goosecoid by injected X-wnt-8 and activin mRNAs. Development 118 : 499.)

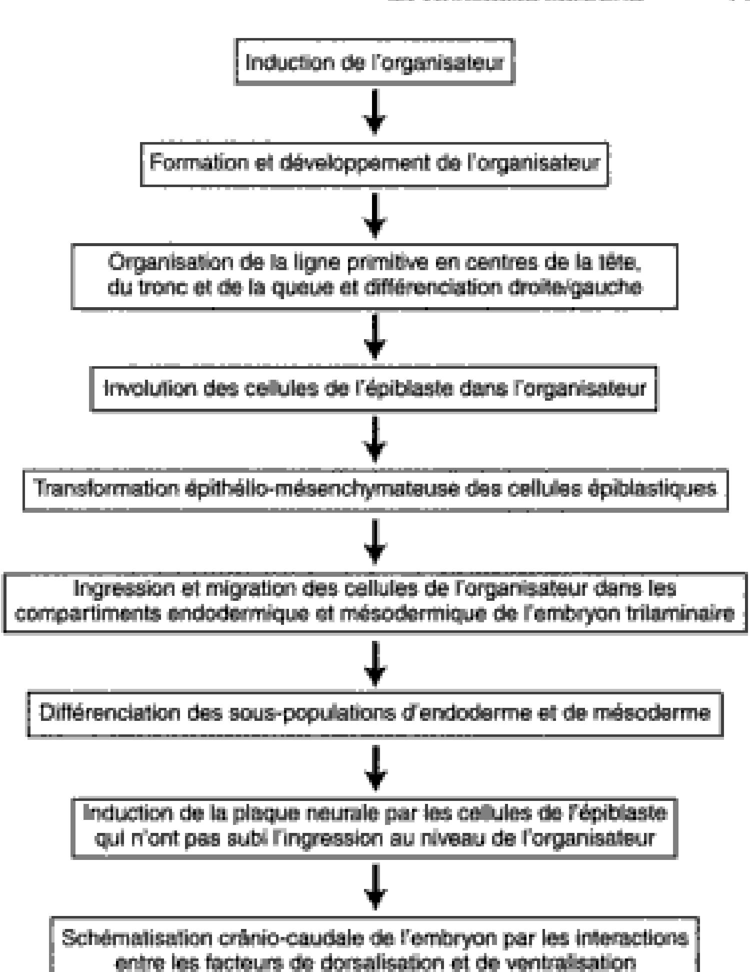


Fig. 3.18 Principales étapes du processus de gastrulation.

les membres de la famille des **transforming growth factors-β** (TGF-β), comme la **BMP-4 (bone morphogenic protein-4)** et l'**activine**, sont les premiers à s'exprimer dans l'hypoblaste d'une région crâniale de l'embryon où elle induit l'épiblaste à former la ligne primitive (voir Fig. 3.18). Il semble que d'autres facteurs jouent un rôle dans l'induction initiale de l'organisateur chez les mammifères, notamment les molécules signalisatrices de la **famille Wnt**, comme **Wnt-3**, le facteur **MIX** de transcription homéobox ainsi que les membres de la **famille des fibroblast growth factor** (FGF). À partir des travaux sur les amphibiens, il est admis que les signaux Wnt et TGF-β agissent de concert, pour donner la compétence à l'épiblaste d'induire la formation d'ectoderme, de l'endoderme et du mésoderme alors que les signaux Wnt fournissent les instructions à l'épiblaste pour la formation de l'organisateur.

Le développement de la ligne primitive requiert l'expression des gènes du zygote

Un des premiers gènes du zygote exprimé par l'épiblaste est le gène homéobox **goosecoid.** Ces gènes ont été caractérisés chez la grenouille, le poulet, la souris et l'homme. Dans tous les cas, ils contiennent des séquences homologues à des régions des gènes gooseberry et bicoïde de la mouche. Des **études d'hybridation in situ** ont montré que l'ARNm goosecoid est exprimé en premier lieu par les cellules de l'épiblaste de la souris, juste avant l'apparition de la ligne primitive. Après la formation de celle-ci, cependant, il se localise spécifiquement dans le nœud primitif, suggérant un rôle actif dans la gastrulation. Des observations provenant d'autres études expérimentales supportent cette hypothèse. Par exemple, lorsque de l'**ARNm antisens** est injecté dans les blastomères d'embryons

de grenouille, qui normalement expriment goosecoid, le développement de l'organisateur et de l'axe du corps sont perturbés. Une évidence plus directe du rôle joué par le gène goosecoid dans la gastrulation a été obtenu par injection d'ARNm goosecoid dans deux blastomères d'un embryon de grenouille préalablement soumis à la lumière ultraviolette, afin de détruire l'activité de l'organisateur inné. Dans ces expériences, chacun des blastomères a été à l'origine d'un axe embryonnaire, indiquant ainsi que le goosecoid joue un rôle significatif dans l'initiation de l'activité de l'organisateur (voir Fig. 3.17*B*). D'autre part, les résultats des expériences sur des souris transgéniques avec des mutations de goosecoid sont quelque peu bizarres, compte tenu du rôle de celui-ci dans la gastrulation. Dans ces études, goosecoid a été ciblé par **recombinaison homologue**, produisant un **allèle nul** ou **knock-out transgénique** pour ce locus (voir la section des principes expérimentaux du Ch. 1). D'une manière inattendue, de telles souris n'ont présenté aucun trouble apparent de la gastrulation. Par exemple, dans une étude, la souris goosecoid-nulle a gastrulé normalement mais a présenté des anomalies crânio-faciales ainsi que du sternum et des côtes. Dans d'autres études avec des animaux ainsi préparés, des anomalies ont été relevées au niveau de la base du crâne, sur la ligne médiane, ainsi qu'au niveau des articulations de l'épaule et de la hanche. Dans d'autres études encore, les animaux étaient tout à fait normaux. Ces résultats pourraient être expliqués par le fait que d'autres gènes d'une **famille de goosecoid** pourraient être capables de compenser le knock-out d'un seul membre de la famille. En effet, au moins trois gènes goosecoid sont maintenant identifiés chez la souris. Une telle compensation du knock-out d'un gène par d'autres de la même famille n'est pas un résultat habituel. Par conséquent, bien que les effets phénotypiques définitifs et attendus, obtenus après knock-out des gènes puissent fournir des indications très fortes sur leur fonction, un résultat négatif doit être considéré avec prudence.

Une autre **voie** qui paraît jouer un rôle dans le développement de la ligne primitive est celle de la **signalisation par l'activine**. Les études par knock-out, chez la souris, ont montré que les récepteurs activine type 1 et type 2 sont nécessaires au développement approprié et à l'allongement de la ligne primitive.

La ligne primitive est organisée en trois régions : les centres organisant la tête, le corps et la queue

Une fois que la ligne primitive est formée, elle donnera l'endoderme et le mésoderme de trois régions dis-



Fig. 3.19 Souris sans tête. Le développement et le maintien du « centre organisateur de la tête » demande l'expression du gène homéobox*Lim-1*. Le knock-out de*Lim-1* produit des souris sans tête.

tinctes du corps : la tête, le tronc et la queue. En outre, les sous-populations d'endoderme et de mésoderme qui migrent dans chacune de ces régions sont formées à différents moments et à différents endroits de la ligne primitive. Le mésoderme du cœur, du cerveau et de l'œil naît au début de la gastrulation, dans un « centre de la tête », à l'extrémité crâniale de la ligne primitive alors que l'endoderme de la plus grande partie de l'intestin et le mésoderme para-axial des somites du tronc sont formés plus tard, dans un « centre du tronc », au niveau de la partie moyenne de la ligne primitive. Finalement, l'endoderme du cloaque, le mésoderme des organes pelviens et l'extrémité caudale du tube neural sont mis en place par un « centre de la queue », de la partie caudale de la ligne primitive.

L'arrangement des centres organisateurs de la tête, du tronc et de la queue, le long de l'axe crânio-caudal de la ligne primitive dépend apparemment de l'expression de ***Cripto***, un gène appartenant à la **famille EGF-CFC** de facteurs de croissance. Les knock-out de *Cripto*, chez la souris, aboutit à la désorganisation de la séquence crânio-caudale du développement de l'embryon. En outre, le développement et la conservation du « **centre organisant la tête** » (voir Fig. 3.18) requiert l'expression du gène homéobox ***Lim-1***. En effet, le knock-out de *Lim-1* produit un effet dramatique : un embryon sans tête (Fig. 3.19). Apparemment, les actions de *Lim-1* sur la formation de la tête sont partiellement assistées par interaction avec le gène du facteur-3 hépatique nucléaire (**HNF-3**) et par l'induction des gènes ***Otx-1*** et ***Otx-2***, qui sont les homologues du gène *orthodenticle* de la *Drosophile* (voir discussion à propos de la neurulation, plus loin). L'expression de ***nodal*** (un membre de la famille des *TGF-β*) est également important pour le développement des éléments crâniens. En outre, en conjonction avec l'expression de nombreux autres gènes,***nodal*** joue un rôle dans l'établissement de l'asymétrie droite/gauche de l'embryon (voir plus loin et Ch. 9). Comme indiqué plus haut, le « **centre organisant le tronc** » agit directement sur la production du mésoderme para-axial et de la lame latérale, à hauteur du cou, du thorax et de l'abdomen. Quelques gènes responsables de la formation du mésoderme para-axial à hauteur du tronc ont été identifiés chez la souris ; il s'agit de***Tbx-6*** et***brachyoure*** (deux gènes de la boîte T). Cependant, de nombreux autres gènes du centre du tronc ont été mis en évidence chez le poisson-zèbre, suggérant l'existence d'un système plus complexe chez les organismes supérieurs. Enfin, un « **centre organisateur de la queue** » a été identifié ; il est responsable de la formation du mésoderme dans la région sacrale et du segment le plus caudal du tube neural (voir Ch. 4). Les gènes de ce centre comprennent, pour en citer quelques-uns, ***brachyoure***, *Wnt-5a* et *Wnt-5b*, *Evx-1* et HNF-3α. Il est admis que des troubles au niveau des centres du tronc et de la queue sont responsables d'une série d'anomalies humaines, rassemblées sous le nom de **dysplasie caudale** ou **dysgénésie caudale**. Spécifiquement, la mutation de gènes de la boîte T, comme *brachyoure*, pourrait être au centre de la pathogénie de ces malformations caudales (voir ci-dessus, la section des applications cliniques).

La ligne primitive définit les côtés droit et gauche de l'embryon

Comme indiqué plus haut, les gènes exprimés dans la ligne primitive de la souris, y compris le ***nodal***, jouent un rôle central dans l'acquisition de l'asymétrie bilatérale du plan du corps des mammifères (voir Fig. 3-18). L'**asymétrie bilatérale** désigne les différences anatomiques qui existent entre les côtés droit et gauche du corps. Par exemple, chez l'homme, le tractus gastro-intestinal s'infléchit au cours du développement d'une telle manière que l'estomac se retrouve à gauche et le foie, à droite. Le coeur décrit une anse qui amène sa pointe à gauche alors que sa base est dirigée vers la droite. Le poumon droit a trois lobes et le poumon gauche, deux. L'établissement et la signification de cette asymétrie bilatérale sont décrits en détail dans la section des principes expérimentaux du chapitre 9.

Les gènes du zygote contrôlent l'involution des cellules de l'épiblaste au niveau de la ligne primitive et leur invagination dans l'espace entre l'épiblaste et l'hypoblaste

Les cellules de l'épiblaste, qui sont incorporées au niveau de la ligne primitive, subissent un processus d'**involution** (voir Fig. 3.18 et 3.5). Des expériences de marquage cellulaire ont montré que les cellules du côté gauche de l'épiblaste tendent à involuer du côté gauche de la ligne primitive et inversement. Il y a très peu de croisement des cellules entre les côtés droit et gauche, dans la ligne primitive elle-même. Il est admis que les **membres de la famille goosecoid** pourraient jouer un rôle aussi bien que les **protéines crêpelées**,



Fig. 3.20 Autoradiographie montrant la localisation de *Slug*, un gène de vertébré encodant une protéine à doigt de zinc de la famille snail. *Slug* est exprimé par les cellules bordant la ligne primitive. Les transcriptions d'ARNm *Slug* sont localisées par la technique d'hybridation in situ. (De Nieto MA, Sargent MG, Wilkinson DG, Cooke J. 1994. Control of cell behavior during vertebrate development by slug, a zinc finger gene. Science 264 : 835.)

qui sont des récepteurs de la famille Wnt des molécules signalisatrices. Apparemment, l'involution cesse avec la fermeture du neuropore caudal.

Les cellules involuant dans la ligne primitive subissent une transformation d'épithélium en mésenchyme

Les cellules de l'épiblaste qui involuent subissent rapidement, dans la ligne primitive, une **transformation d'épithélium en mésenchyme** où leur activité prédominante d'adhésion de cellule à cellule se déplace vers l'adhésion cellule-substrat. Un gène responsable de la répression des caractéristiques ectodermiques et de la transformation en cellules mésenchymateuses, au niveau de la ligne primitive est ***slug***, un facteur de transcription avec doigt de zinc (Fig. 3.20). Sous son influence, l'expression des molécules d'adhésion intercellulaire, comme la cadhérine-E, peut cesser momentanément, alors que celle des molécules du cytosquelette, comme la vimentine, est induite. La transformation d'épithélium en mésenchyme des cellules épiblastiques est essentielle pour leur habilité à **s'invaginer** ou pour migrer à travers la ligne primitive, dans l'espace compris entre l'épiblaste et l'hypoblaste, et produire l'endoderme définitif et le mésoderme. En plus de *slug*, les gènes qui contrôlent ces **mouvements morphogénétiques** représentent une variété de facteurs de croissance, de transcription, d'adhésion ou l'inverse de celle-ci. Par exemple, dans les mutations nulles, du **fibroblast growth factor récepteur 1 (FGFR1)**, les cellules qui involuent perdent leur habileté à se déplacer et, en conséquence, s'accumulent simplement dans la ligne primitive. Un membre des gènes de la famille *Rho* et de la superfamille *Ras*, ***Rac1***, est nécessaire pour l'organisation de l'actine et le développement de lamellipodes dans les cellules en gastrulation au niveau de la ligne primitive. Lorsque son expression est interrompue, les cellules s'accumulent et meurent dans l'espace entre l'épiblaste et l'hypoblaste. Comme cela est prévisible, les knock-out d'une variété de **molécules d'adhésion** ou du **cytosquelette** interrompent le processus d'invagination. Celles-ci comprennent l'**afadine**, une protéine attachant les filaments d'actine, la **N-cadhérine**, molécule de l'adhésion intercellulaire et la **β-caténine**, un constituant cytoplasmique du complexe d'adhésion cadhérine/caténine.

Les cellules s'invaginant à travers la ligne primitive produisent l'endoderme définitif et le mésoderme ainsi que leurs dérivés

Il a été montré, dans des embryons de souris, que l'expression des gènes *HNF/forkhead* est nécessaire au **développement de l'endoderme définitif** et à ses dérivés, comme l'épithélium intestinal ou les hépatocytes du foie. Malheureusement cependant, la régulation de la formation de l'endoderme définitif, chez les mammifères est très mal connue. Il est possible que ces mécanismes soient similaires à ceux qui ont été décrits chez les amphibiens. Chez *Xenopus*, par exemple, la formation de l'endoderme requiert l'expression du gène maternel de la boîte T. Ce facteur de transcription induit l'expression des membres de la famille *Bix* (gènes homéobox, induisant le caractère brachyoure). En outre, les voies signalisatrices TGF-β

peuvent déclencher l'expression des gènes en rapport avec *nodal*, nécessaire à la formation de l'endoderme chez les grenouilles.

Le **développement du mésoderme intra-embryonnaire** a été étudié de la manière la plus compréhensible chez les mammifères. En outre, il est devenu évident qu'une famille de gènes, celle de la **boîte T**, joue une rôle tout à fait significatif, chez ces derniers, dans la formation du mésoderme et dans la différenciation de ses dérivés. Par exemple, ***Tbx-6***, un gène du facteur de transcription de la boîte T de la souris, qui est en rapport étroit avec le gène ***brachyoure***, prototype de la boîte T (voir la section des applications cliniques du présent chapitre), est nécessaire à la formation du **mésoderme para-axial**. Le produit encodé par ***brachyoure*** ou le **gène T** lui-même (**protéine T**) est requis pour la formation du **mésoderme caudal**, y compris la notochorde. Il est admis que *brachyoure* peut contrôler l'expression du gène en aval, par l'activation du gène *eFGF*. La formation du **mésoderme** plus **crânial** peut être sous la dépendance d'autres gènes de la boîte T, *Wnt-13*, *Tlx-2* (un gène homéobox) et un serum response factor (SRF) ainsi que des gènes ***Msg1*** et ***Mrg1***, qui encodent des facteurs nouvellement décrits. *Mrg1* jouerait un rôle pivot dans l'induction du mésoderme le plus crânial de l'embryon de mammifère, celui du septum transversum (voir Ch. 6). Finalement, le **fibroblast growth factor-9 (FGF-9)** semble jouer un rôle dans la formation du **mésoderme intermédiaire** alors que le facteur de transcription **scleraxis** (basic helix-loop-helix [bHLH]) est requis pour le développement, à partir des somites, des lignées chondrogéniques du mésoderme para-axial.

Les cellules dans l'épiblaste sont à l'origine de l'ectoderme de surface et de la plaque neurale

Les cellules qui restent dans l'épiblaste, à la fin de la gastrulation, sont à l'origine de l'**ectoderme de surface** ou du **neurectoderme de la plaque neurale**. En effet, le développement alternatif de l'un ou l'autre de ces types de tissu, à partir de l'épiblaste, paraît fortement contrôlé à la fois par des facteurs inducteurs et suppresseurs provenant, au départ, de l'hypoblaste sous-jacent et ensuite du mésoderme. Par exemple, des études chez les amphibiens ont montré que la protéine encodée par le gène ***chordine*** induit l'expression d'un facteur de transcription à doigt de zinc, **zic-related-1 (zic-r1)**, et d'un facteur HMG, en rapport avec Sry, **Sox-2**, qui, en retour, sont nécessaires à l'activation du gène proneural, ***neurogénine***. Au contraire, la bone morphogenic protein encodée par la ***BMP-4*** supprime l'expression de *zic-r1* et de *Sox-2*, conduisant au développement de l'ectoderme de surface. Un niveau de contrôle supplémentaire dans ce processus est démontré par l'aptitude de **chordine**, de **noggine**, de **gremline** et **follistatine** à bloquer les signaux BMP-2 et BMP-4, favorisant ainsi la neurulation de l'épiblaste. En outre, des inducteurs directs du développement de la plaque neurale comprennent la **géminine** et le **FGF-2.** La géminine induit l'expression du facteur neurogénine à la base du développement neural. De même, le facteur de croissance FGF-2 induit l'expression des gènes ***Otx-1*** et ***Otx-2***, qui jouent un rôle pivot dans les actions du centre organisateur de la tête, au cours de la gastrulation (voir plus haut) et dans le développement neural.

Les interactions synergiques des facteurs de dorsalisation et de ventralisation contrôlent la différenciation de l'embryon dans le sens crânio-caudal

Il semble évident, à la lumière de ce qui précède, que la différenciation crânio-caudale de l'embryon de mammifère est en partie sous la dépendance de l'expression d'un groupe de facteurs spécifiques de la région crâniale de la ligne primitive ainsi que de celle d'autres facteurs situés dans les régions moyenne et caudale de cette même ligne primitive. Cependant, il est également probable que le développement harmonieux, le long de l'axe crânio-caudal dépend aussi, dans une large mesure, des interactions synergiques entre les « facteurs de dorsalisation », exprimés crânialement, et les « facteurs de ventralisation », exprimés plus caudalement. Comme indiqué antérieurement, à propos de la neurulation, les **facteurs de dorsalisation** comprennent les produits des gènes *chordine*, *nodal* et *follistatine* alors que BMP-2 et BMP-4 agissent comme **facteurs de ventralisation**. D'autres facteurs de dorsalisation sont Lim-1, goosecoid, noggin, Otx-1, Otx-2 et l'activine tandis que les facteurs de ventralisation comprennent la glycogène synthase kinase-3, FGF-2 et Wnt-3a.

Le caractère évident des interactions synergiques des substances « dorsalisantes » ou « ventralisantes » au début du développement a été obtenu à partir d'une variété d'expériences. Par exemple, plusieurs études ont montré qu'une combinaison de facteurs de dorsalisation

et de ventralisation sont typiquement requis pour induire un développement plus complet des tissus neuraux et mésodermiques à partir des précurseurs indifférenciés. De nombreuses études ont également montré que l'altération d'un facteur de dorsalisation entraine souvent une ventralisation et inversement. En outre, des altérations graduées ou la suppression des facteurs de dorsalisation ou de ventralisation, le long de l'axe crânio-caudal, sont également responsables d'expressions graduées des phénotypes du mésoderme crânial, du tronc ou de la queue. Par exemple *Evx-1* (homologue du gène du zygote, *even-skipped*, de la *Drosophile*) est exprimé dans la ligne primitive suivant une gradation qui est en corrélation avec les différents types de mésoderme produits dans les différentes régions de la ligne primitive. En accord avec cette observation, il a été montré que les injections directes, à des concentrations faibles à fortes, d'ARNm goosecoid, dans les blastomères de *Xenopus* provoquent le développement de différents types de descendants mésodermiques. Par exemple, à faible concentration, il se forme du sang et du rein embryonnaire ; à des concentrations plus fortes, du muscle et de la notochorde se développent. De même, lorsque des faibles quantités d'ARNm *brachyoure* sont injectées dans du tissu de *Xenopus* explanté, du muscle lisse et du mésenchyme sont produits alors que des fortes concentrations donnent naissance à des somites.

Les mutations dans la cascade des gènes de la gastrulation provoquent des maladies congénitales humaines

Une importante leçon de ces résultats expérimentaux récents est que l'altération de n'importe quel gène des nombreux qui contrôlent la gastrulation pourrait, théoriquement, avoir des conséquences dévastatrices pour le développement humain. En effet, il a été montré ou suspecté qu'un nombre de malformations congénitales résultent des mutations des gènes qui contrôlent le mécanisme de la gastrulation. Les mutations de *brachyoure*, par exemple, sont admises être à la base du spectre d'anomalies réunies sous le vocable **dysplasie caudale** (voir la section des applications cliniques du présent chapitre). Des mutations d'un autre gène de la boîte T, découvert récemment, *TBX-5*, seraient responsables de l'apparition du **syndrome de Holt-Oram** (voir Ch. 11) alors que des mutations de*TBX-3* donneraient le **syndrome ulno-mammaire** (voir Ch. 11 et 14). Plus récemment, il a été suggéré que des mutations dans le gène *TBX-15* de la boîte T pourrait être responsable de la pathogénie du **syndrome du faciès acromégaloïde**. Enfin, *goosecoid* (probablement en association avec un facteur très proche) pourrait être un gène candidat des **syndromes de DiGeorge** et **vélo-cardio-facial** (voir Ch. 12).

LECTURES CONSEILLÉES

Embryologie descriptive

Bellairs R. 1986. The primitive streak. Anat Embryol 174 : 1
Meier S., Tam PPL. 1982. Metameric pattern development in the embryonic axis of the mouse. I. Differentiation of cranial segments. Differentiation 21 : 95
Muller F, O'Rahilly R. 1983. The first appearance of the major divisions of the human brain at stage 9. Anat Embryol 168 : 419
O'Rahilly R. 1973. Developmental Stages in Human Embryos. Part A. Embryos of the First 3 Weeks (Stages 1-9). Carnegie Institute of Washington, Washington, D.C.
Rosenquist GC. 1966. A radioautographic study of labelled grafts in the chick blastoderm : development from primitive streak to stage 12. Contrib Embryol Carneg Inst 38 : 71
Snow MHL. 1981. Growth and its control in early mammalian development. Br Med Bull 37 : 221
Tam PPL, Beddington RSP. 1987. The formation of mesodermal tissues in the mouse embryo during gastrulation and early organogenesis. Development 99 : 109
Tam PPL, Meier S, Jacobson A. 1982. Differentiation of the metameric pattern in the embryonic axis of the mouse. II. Somitomeric organization of the presomitic mesoderm. Differentiation 21 : 109

Applications cliniques

Duhamel B. 1961. From the mermaid to anal imperforation : the syndrome of caudal regression. Arch Dis Child 36 : 152

Kallen B, Winberg J. 1974. Caudal mesoderm pattern of anomalies : from renal agenesis to sirenomelia. Teratology 9 : 99
Kalter H. 1993. Case reports of malformations associated with maternal diabetes : a history and critique. Clin Genet 43 : 174
Khoury MJ, Cordero JF, Greenberg F, James LM, Erikson JD. 1983. A population study of the VACTERL association : evidence for its etiological heterogeneity. Pediatrics 71 : 815
Quan L, Smith DW. 1973. The VATER association. J Pediatr 82 : 104
Russel LJ, Weaver DD, Bull MJ. 1981. The axial mesoderm aplasia syndrome. Pediatrics 67 : 176
Stott D, Kispert A, Herrmann BG. 1993. Rescue of the tail defect in brachyury mice. Genes Dev 7 : 197

Principes expérimentaux

Barnes JD, Crosby JL, Jones CM, et al. 1994. Embryonic expression of *Lim-1*, the mouse homolog of *Xenopus Xlim-1*, suggests a role in lateral mesoderm differentiation and neurogenesis. Dev Biol 161 : 168
Bennet D. 1975. The T-locus of the mouse. Cell 6 :441
Blum M, DeRobertis EM, Kojis T, et al. 1994. Molecular cloning of the human homeobox gene goosecoid (*GSC*) and mapping of the gene to human chromosome 14q32.1. Genomics 21 : 383
Dush M, Martin G. 1992. Analysis of mouse *Evx* genes : *Evx-1* displays graded expression in the primitive streak. Dev Biol 151 : 273
Faust C, Magnuson T. 1993. Genetic control of gastrulation in the mouse. Curr Opin Genet Dev 3 : 491
Graff JM, Bansal A, Melton DA. 1996. Xenopus Mad proteins transduce distinct subsets of signals for TGF-ß superfamily. Cell 85 : 479
Hahn SA, Schutte M, Hoque AT, et al. 1996. DPC4, a candidate tumor suppressor gene at human chromosome 18q21.1. Science 271 : 350
He X, Saint-Jeannet JP, Woodgett JR, et al. 1995. Glycogen synthase kinase-3 and dorso- ventral patterning in *Xenopus* embryos. Nature 374 : 617
Hemmati-Brivanlou A, Thomsen GH. 1995. Ventral mesodermal patterning in *Xenopus* embryos : expression patterns and activities of BMP-2 and BMP-4. Dev Genet 17 : 78
Herrmann BG, Labeit S, Poustka A, et al. 1990. Cloning of the *T* gene required in mesoderm formation in the mouse. Nature 343 : 617
Hogan B, Blessing M, Winnier GE, et al. 1994. Growth factors in development : the role of TGF-B related polypeptide signalling molecules in embryogenesis. Development (suppl) 53 : 60
Holley SA, Jackson PD, Sasai Y, et al. 1995. A conserved system for dorso-ventral patterning in insects and vertebrates involving sog and chordin. Nature 376 : 249
Ivens A, Moore G, Williamson R. 1988. Molecular approaches to dysmorphology. J med Genet 25 : 473
Kessler DS, Melton DA. 1994. Vertebrate embryonic induction : mesoderm and neural patterning. Science 266 : 596
Knecht AK, Good PJ, Dawid IB, et al. 1995. Dorsal-ventral patterning and differentiation of noggin induced neural tissue in the absence of mesoderm. Development 121 : 1927
Krumlauf R. 1993. *Hox* gene and pattern formation in the branchial region of the vertebrate head. TIG 9 : 106
Lamb TM, Harland RM. 1995. Fibroblast growth factor is a direct neural inducer, which combined with noggin generates anterior-posterior neural pattern. Development 121 : 3627
Liu F, Hata A, Baker JC, et al. 1996. A human Mad protein acting as a BMP-regulated transcriptional activator. Nature 381 : 620
Mayer R, Morgan R, Sargent MG. 1995. Induction of the prospective neural crest of *Xenopus*. Development 121 : 767.
Mishina Y, Suzuki A, Ueno N, Behringer RR. 1995. *Bmpr* encodes a type I bone morphogenic protein receptor that is essential for gastrulation during mouse embryogenesis. Genes Dev. 9 : 3027
Moos M Jr, Wang S, Krinks M. 1995. Anti-dorsalizing morphogenetic protein is a novel TGF-ß homolog expressed in the Spemann organizer. Development 121 : 4293.
Niehrs C, Steinbeisser H, De Robertis EM. 1994. Mesodermal patterning by a gradient of the vertebrate homeobox gene goosecoid. Science. 263 : 817.
Nieto MA, Sargent MG, Wilkinson DG, Cooke J. 1994. Control of cell behavior during vertebrate development by slug, a zinc finger gene. Science 264 : 835
Nothias JY, Majumber S, Kaneko KJ, DePamphilism L. 1995. Regulation of gene expression at the beginning of mammalian development. J Biol Chem 270 : 22077
Nüsslein-Volhard C. 1994. Of flies and fishes. Science 266 : 572
O'Reilly MA, Smith JC, Cunliffe V. 1995. Patterning of the mesoderm in *Xenopus* : dose dependent and synergistic effects of brachyury and Pintallavis. Development 121 : 1351
Rashbass P, Wilson V, Rosen B, Beddington RS. 1994. Alterations of gene expression during mesoderm formation and axial patterning in brachyury (*T*) embryos. Int J Dev Biol 38 : 35
Riou JF, Clavilier L, Boucaut JC. 1996. Early regionalized expression of a novel *Xenopus* fibroblast growth factor receptor in neuroepithelium. Biochem Biophys Res Commun 218 : 198
Rivera-Perez JA, Mallo M, Gendron-Macquire M, et al. 1995. Goosecoid is not an essential component of the mouse gastrula organizer but is required for craniofacial and rib development. Development 121 : 3005
Sasai Y, Lu B, Steinbeisser H, et al. 1994. *Xenopus* chordin : a novel dorsalizing factor activated by organizer-specific homeobox gens. Cell 79 : 779
Sasai Y, Lu B, Steinbeisser H, De Robertis EM. 1995. Regulation of neural induction by the Chd and BMP-4 antagonistic patterning signals in *Xenopus*.

Nature 376 : 333

Schmidt J, François V, Bier E, Kimelman D. 1995. *Drosophilia* short gastrulation induces an ectopic axis in *Xenopus* : : evidence for conserved mechanisms of dorsal-ventral patterning. Development 121 : 4319

Shawlot W, Behringer RR. 1995. Requirement for *lLm 1* in head-organizer function. Nature 374 : 425

Shawlot W, Wakamiya M, Kwan KM, et al. 1999. Lim 1 is required in both primitive streak-derived tissues and visceral endoderm for head formation in the mouse. Development 126 : 4925

Shin HS. 1989. The *T/T* complex and the genetic control of mouse development. p. 443. *In* Litwin SD (ed) : Human Immunogenetics : Basic Principles and Clinical Relevance : Marcel Dekker, New York

Smith WC, Knecht AK, Wu M, Harland RM. 1993. Secreted noggin protein mimics the Spemann organizer in dorsalizing *Xenopus* mesoderm. Nature 361 : 547

Smith WC, McKendry R, Ribisi S Jr, Harland RM. 1995. A nodal-related gene defines a physical and functional domain within the Speman organizer. Cell 82 : 37

Steinbeisser H, Fainsod A, Niehrs C, et al. 1995. The role of gsc and BMP-4 in dorsoventral patterning of the marginal zone of *Xenopus* : a loss of function study using antisense RNA. EMBO J 14 : 5230

Taira M, Otani H, Saint-Jeannet JP, Dawid IB. 1994. Role of *LIM* class homeodomain protein Xlim-1 in neural and muscle induction by the Spemann organizer in *Xenopus*. Nature 372 : 677

Toyama R, O'Connell ML, Wright CV, et al. 1995. Nodal induces ectopic goosecoid and lim1 expression and axis duplication in zebrafish. Development 121 : 383

Watanabe T, Kim S, Candia A, et al. 1995. Molecular mechanism of Spemann's organizer formation : conserved growth factor synergy between *Xenopus* and mouse. Genes Dev. 9 : 3038.

Wilkinson DG, Bhatt S, Herrmann BG. 1990. Expression pattern of the mouse *T* gene and its role in mesoderm formation. Nature 343 :657

Wilson V, Manson L, Skarnes WC, Beddington RSP. 1995. The *T* gene is necessary for normal mesoderm morphogenetic movements during gastrulation. Development 121 : 877.

Winnier G, Blessing M, Labosky PA, Hogan BL. 1995. Bone morphogenetic protein-4 is required for mesoderm formation and patterning in the mouse. Genes Dev 9 : 2105

Yamada G, Mansouri A, Torres M, et al. 1995. Targeted mutation of the murine goosecoid gene result in craniofacial defects and neonatal death. Development 121 : 2917

Yang JT, Rayburn H, Hynes RO. 1993. Embryonic mesoderm defects in 25 integrin- deficient mice. Development 119 : 1079

4

La quatrième semaine

Résumé

Au cours de la quatrième semaine, les feuillets mis en place pendant la troisième semaine se différencient pour constituer les ébauches de la plupart des grands organes du corps. Dans le même temps, le disque embryonnaire subit une plicature qui est à l'origine de la forme de base du corps d'un vertébré. La plicature de l'embryon sera envisagée dans le chapitre 6. Nous décrirons ici la différenciation des structures apparues le long de l'axe de l'embryon au cours de la troisième semaine — les somites et la plaque neurale.

Les somites continuent à s'isoler du mésoderme para-axial en progressant dans le sens crânio-caudal, jusqu'au jour 30. Dans le même temps, ils se subdivisent, à partir de la région cervicale, en trois types d'ébauches : les **myotomes**, les **dermatomes** et les **sclérotomes**. Les myotomes sont à l'origine de la musculature segmentaire du dos et de la paroi antéro-latérale du corps ; les dermatomes forment le derme du scalp, du cou et du tronc ; les sclérotomes donnent naissance aux corps et aux arcs vertébraux tout en contribuant également à la constitution de la base du crâne.

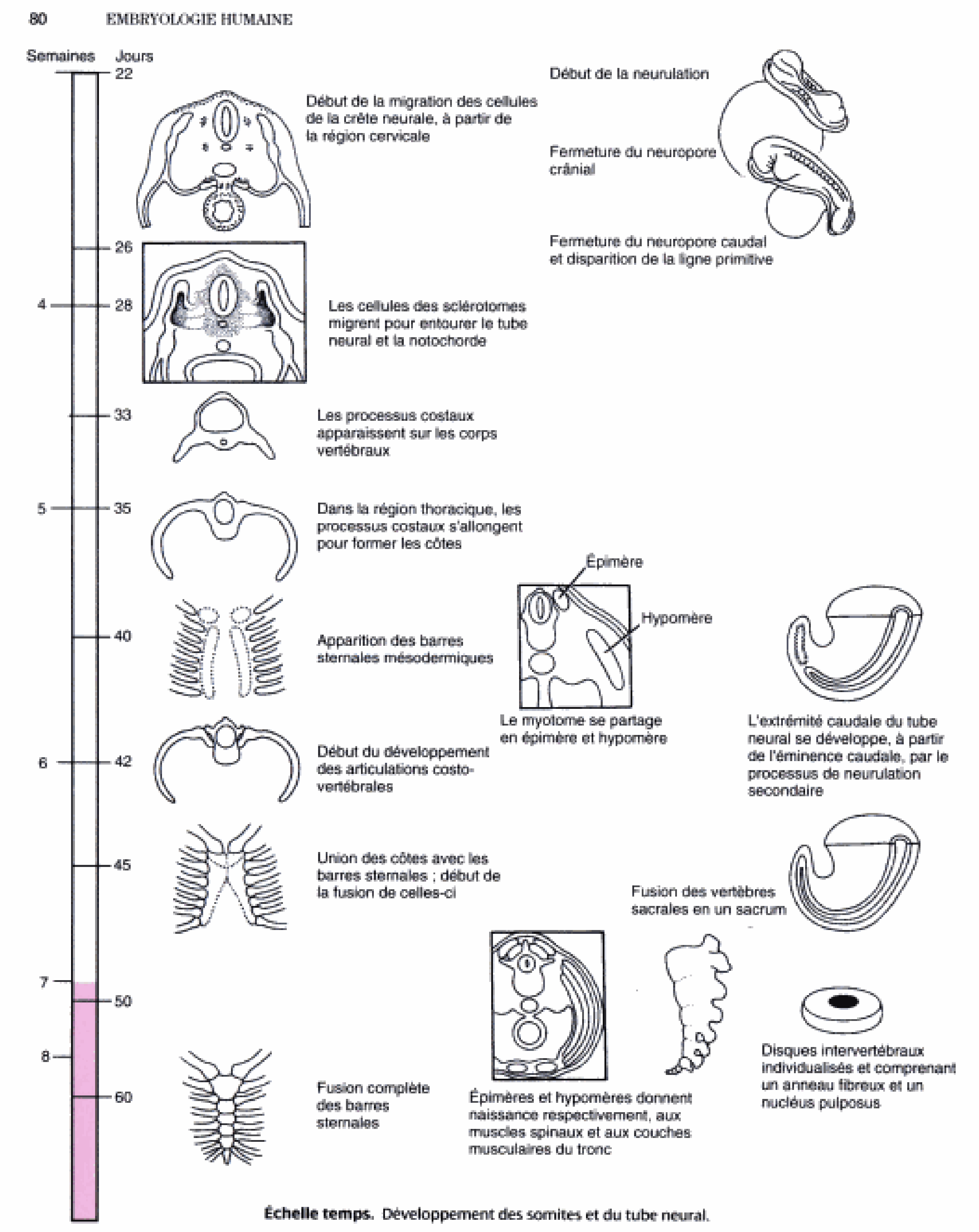
Au cours de la quatrième semaine, un processus d'invagination, appelé **neurulation**, transforme la plaque neurale en un cylindre creux, le **tube neural**, qui s'enfonce dans la paroi du corps et qui commence à se différencier en encéphale et moelle épinière. Les parties les plus caudales du tube neural se constituent par un processus distinct de **neurulation secondaire**, impliquant l'éminence caudale, mésodermique. Déjà avant la fin de la quatrième semaine, il est possible d'identifier les grandes régions de l'encéphale ; de même, les neurones et la glie commencent à se différencier à partir du neuroépithélium du tube neural. Au moment de la neurulation, une collection spéciale de cellules, la **crête neurale**, se détache des lèvres latérales de la gouttière neurale pour migrer en de nombreux endroits du corps et s'y différencier en un grand nombre de structures et de types cellulaires.

À l'exclusion de quelques ganglions sensoriels des nerfs crâniens (envisagés dans le Ch. 13), les ganglions du système nerveux périphérique dérivent de la crête neurale. Les **ganglions de la racine dorsale** se condensent près de la moelle épinière, en rapport avec les somites. Ces ganglions contiennent les neurones sensitifs qui relayent, vers le système nerveux central, les informations perçues par les récepteurs somatiques et viscéraux. Une série de ganglions réunis dans la **chaîne ganglionnaire sympathique** se développe tout le long de la moelle épinière ; en outre, quelques **ganglions sympathiques prévertébraux** apparaissent en relation avec les branches de l'aorte abdominale. Ces ganglions abritent les neurones périphériques de la voie sympathique bineuronale qui reçoivent des influx des fibres sympathiques centrales issues de la moelle épinière thoraco-lombaire. Les neurones périphériques du système parasympathique se trouvent dans les **ganglions parasympathiques** qui se développent en association avec les viscères et avec les nerfs crâniens. Ces ganglions sont innervés par les fibres parasympathiques centrales issues du mésencéphale, du rhombencéphale et de la moelle sacrale.

Les cellules de la crête neurale sont également à l'origine de nombreuses structures non neuronales, notamment les mélanocytes (cellules pigmentaires) de l'épiderme, certains constituants du cœur et les cartilages des arcs pharyngiens.

Différenciation des somites et du système nerveux

Développement segmentaire et intégration



Échelle temps. Développement des somites et du tube neural.

LES SOMITES SE DIFFÉRENCIENT EN SCLÉROTOMES, MYOTOMES ET DERMATOMES

Les cellules des sclérotomes entourent la notochorde et le tube neural

Très rapidement après sa constitution, chaque somite se subdivise pour donner naissance à des constituants mésodermiques spécifiques. Les premiers d'entre eux sont les **sclérotomes** ; ils sont à l'origine des vertèbres et se constituent de la manière suivante. Chaque somite nouvellement formé se creuse d'une cavité centrale, laquelle va être occupée par une population de cellules disposées en cordons lâches (Fig. 4.1). Le somite se rompt ensuite, sur son versant médial, et ses cellules, avec quelques autres, issues de la paroi ventro-médiale du somite, restent dans le voisinage de la notochorde et du tube neural en voie de développement alors que le dermatomyotome est déplacé latéralement par l'expansion de la paroi dorso-latérale du corps. Ce groupe de cellules ventro-médiales constituent le **sclérotome**. La portion ventrale de celui-ci entoure la notochorde et est à l'origine de l'ébauche du corps vertébral ; la portion dorsale se dispose autour du tube neural et forme l'ébauche de l'arc vertébral.

Des expériences de transplantation ont permis de montrer que les cellules du sclérotome se différencient pour donner naissance soit au corps vertébral, soit à l'arc vertébral, en réponse à des substances inductrices spécifiques. Les corps vertébraux apparaissent en réponse à des substances produites par la notochorde et le plancher du tube neural, alors que l'induction des arcs vertébraux requiert également une interaction avec l'ectoderme de surface (voir la section des principes expérimentaux du présent chapitre).

Certaines anomalies spinales sont produites par une induction anormale des sclérotomes et du tube neural. Un défaut d'induction des corps vertébraux d'un côté du corps peut être à l'origine d'une **scoliose** (courbure latérale de la colonne vertébrale) latérale sévère qui doit être corrigée chirurgicalement. Dans la section consacrée aux applications cliniques, ce chapitre traitera d'une série d'anomalies, appelées **spina-bifida**, **anencéphalie** et **rachischisis**, qui sont causées par l'induction anormale des ébauches des arcs vertébraux par le tube neural ou par absence de fermeture du neuropore caudal.

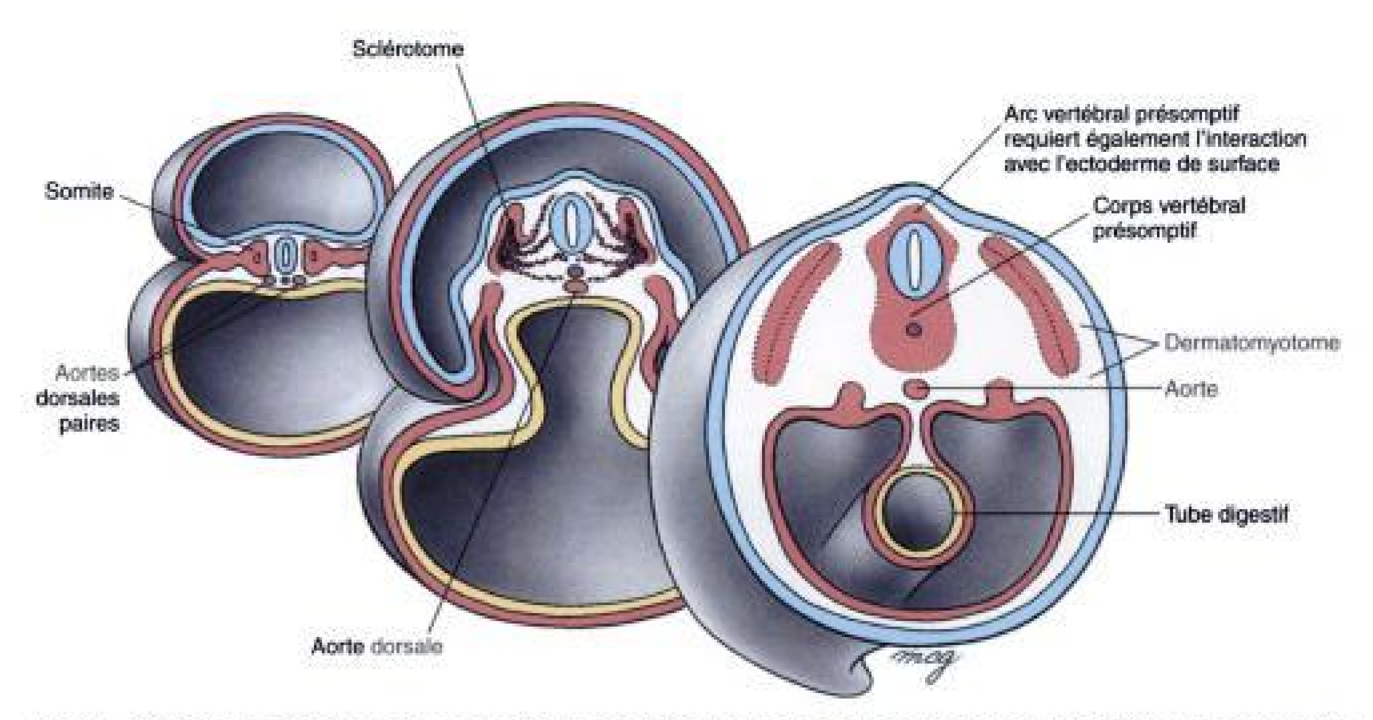


Fig. 4.1 Subdivision initiale du mésoderme somitique. Les cellules ventro-médiales et disposées en cordon du somite, constituant le sclérotome, migrent en direction de la ligne médiane de l'embryon pour entourer le tube neural et la notochorde et être ensuite à l'origine, respectivement, des arcs vertébraux et des corps vertébraux. Les cellules restantes du somite, situées dorso-latéralement, forment le dermatomyotome.

Les sclérotomes segmentaires se divisent et se recombinent pour former les ébauches vertébrales intersegmentaires. Les nerfs spinaux se développent **segmentairement**, c'est-à-dire que chacun d'eux émerge au même niveau que le somite correspondant. Étant donné que les arcs vertébraux entourent complètement le tube neural pendant la période au cours de laquelle émergent les nerfs spinaux, on pourrait s'interroger sur la manière dont ceux-ci s'échappent du canal vertébral. Subsidiairement, il faut se demander pourquoi huit sclérotomes cervicaux forment sept vertèbres cervicales alors que dans le reste de la colonne vertébrale, il y a correspondance exacte entre le nombre des sclérotomes et celui des vertèbres.

La réponse à ces questions est que les sclérotomes se fendent et se reconstituent pour former des rudiments de vertèbres à topographie **intersegmentaire**. Le processus est illustré dans la figure 4.2. Tout en entourant la notochorde et le tube neural, le sclérotome se partage en deux moitiés, une crâniale et une caudale, et la moitié caudale de chaque sclérotome fusionne avec la moitié crâniale du suivant. Cet assemblage de structures composites produit donc des vertèbres disposées de manière intersegmentaire.

Sept vertèbres cervicales naissent de huit somites parce que la moitié crâniale du premier sclérotome cervical fusionne avec la moitié caudale du quatrième sclérotome occipital pour entrer dans la constitution de la base du crâne (Fig. 4.3). La moitié caudale du premier sclérotome cervical s'unit ensuite à la moitié crâniale du second sclérotome cervical pour former la première vertèbre cervicale (atlas) et ainsi de suite. Le huitième sclérotome cervical participe à la constitution de la septième vertèbre cervicale par sa moitié crâniale et à la première vertèbre thoracique, par sa moitié caudale.

Cette nouvelle segmentation des sclérotomes a pour résultat de permettre aux nerfs spinaux segmentaires d'émerger entre les vertèbres. Il convient cependant de se rappeler que s'il y a sept vertèbres cervicales, il y a néanmoins huit nerfs spinaux cervicaux. Le premier de ceux-ci passe entre la base du crâne et la première vertèbre cervicale (dans l'alignement avec le premier somite cervical) et, par conséquent, le huitième nerf spinal émerge au-dessus de la première vertèbre thoracique. À partir de là, chaque nerf spinal émerge juste en dessous de la vertèbre de même numéro (voir Fig. 4.3).

Les disques fibreux intervertébraux sont disposés segmentairement, entre les corps vertébraux (Fig. 4.4). Le noyau original de chaque disque, le **nucléus pulposus**, est constitué de cellules originaires de la notochorde alors que l'**anneau fibreux** qui l'entoure se développe à partir des cellules abandonnées par les sclérotomes dans la région de leur division au cours de leur resegmentation.

Les côtes se forment à partir des processus costaux des vertèbres thoraciques. De petites condensations mésenchymateuses latérales, les **processus costaux**, se mettent en place en association avec les arcs vertébraux de toutes les vertèbres du cou et du tronc (Fig. 4.5A). Dans le même temps, les processus

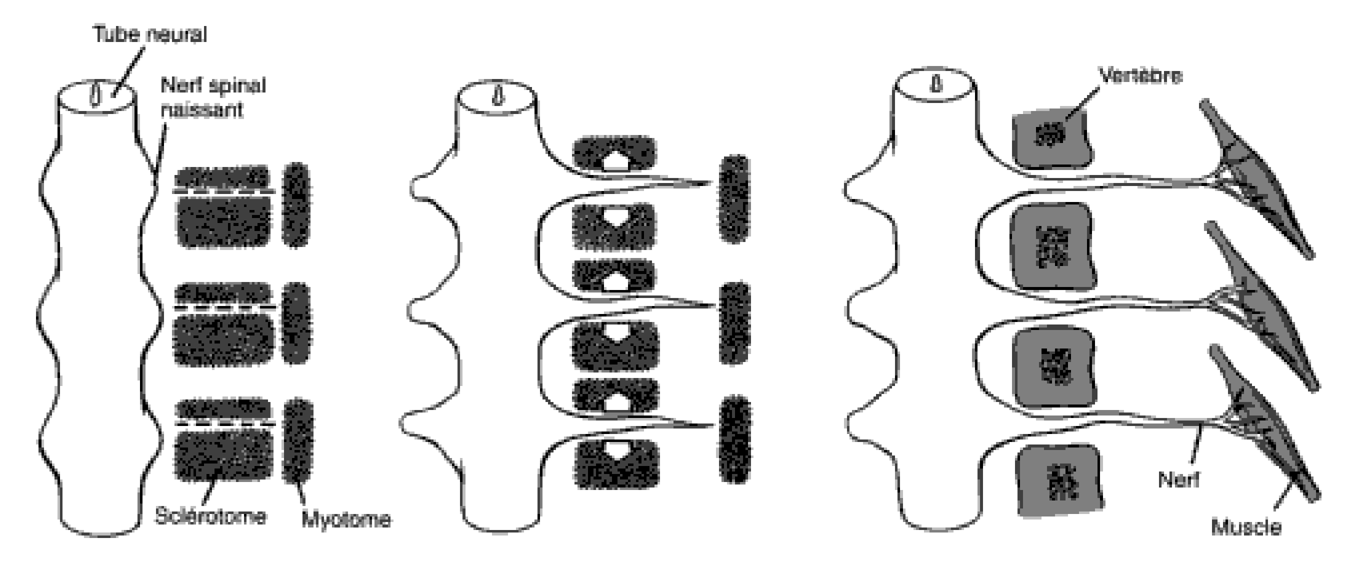


Fig. 4.2 Recombinaison des sclérotomes pour former les vertèbres. Chaque sclérotome se partage en deux moitiés, une crâniale et une caudale. Lorsque les nerfs spinaux croissent pour innerver les myotomes, la moitié crâniale de chaque sclérotome s'unit à la moitié caudale du sclérotome précédent pour former un rudiment de vertèbre.

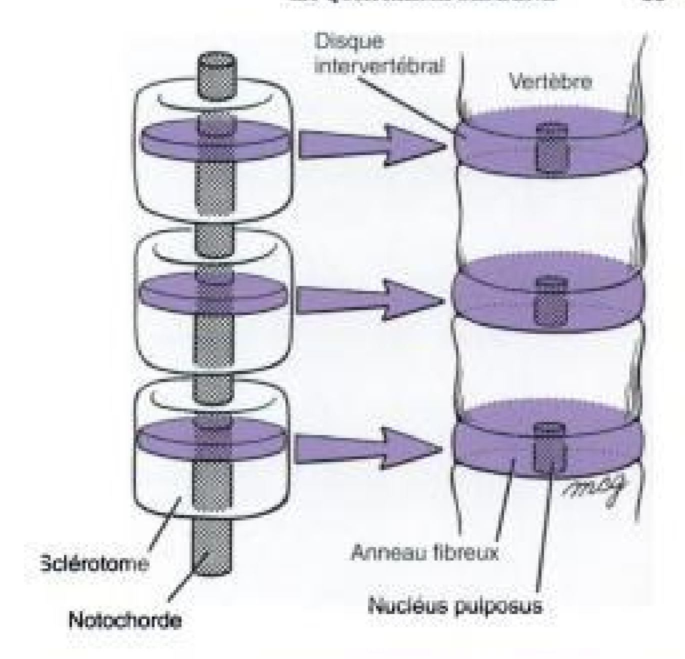


Fig. 4.3 Contribution du sclérotome et de la notochorde au développement du disque intervertébral. Lorsque le sclérotome se partage, les cellules qui restent dans le plan de clivage se rassemblent pour former l'anneau fibreux du disque et les cellules de la notochorde entourées par cet anneau se différencient pour constituer le nucléus pulposus. Les régions de la notochorde entourées par les corps vertébraux en voie de développement dégénèrent et disparaissent.

transverses, situés sur un plan un peu plus dorsal, croissent en direction latérale, sur le versant dorsal de chaque processus costal. Cependant, c'est uniquement au niveau de la région thoracique que les sommets distaux des processus costaux s'allongent pour donner les côtes. Celles-ci commencent à se former et à s'allonger à partir du jour 35. Les sept premières côtes s'unissent ventralement au sternum, par l'intermédiaire des **cartilages costaux**, au jour 45, et sont appelées **vraies côtes**. Les cinq dernières côtes ne s'articulent pas directement avec le sternum et constituent les **fausses côtes**. Les côtes se développent à partir de précurseurs cartilagineux qui s'ossifient secondairement par un processus d'**ossification endochondrale**

Fig. 4.4 Mécanisme par lequel la région cervicale développe huit nerfs spinaux mais ne comprend que sept vertèbres. Chaque somite induit la croissance d'une racine ventrale à partir de la moelle épinière. Cependant, lorsque les sclérotomes se recombinent, la moitié crâniale du premier de ceux-ci fusionnent avec l'os occipital. Dans les régions thoracique, lombaire et sacrale, le nombre des nerfs spinaux est identique à celui des vertèbres.

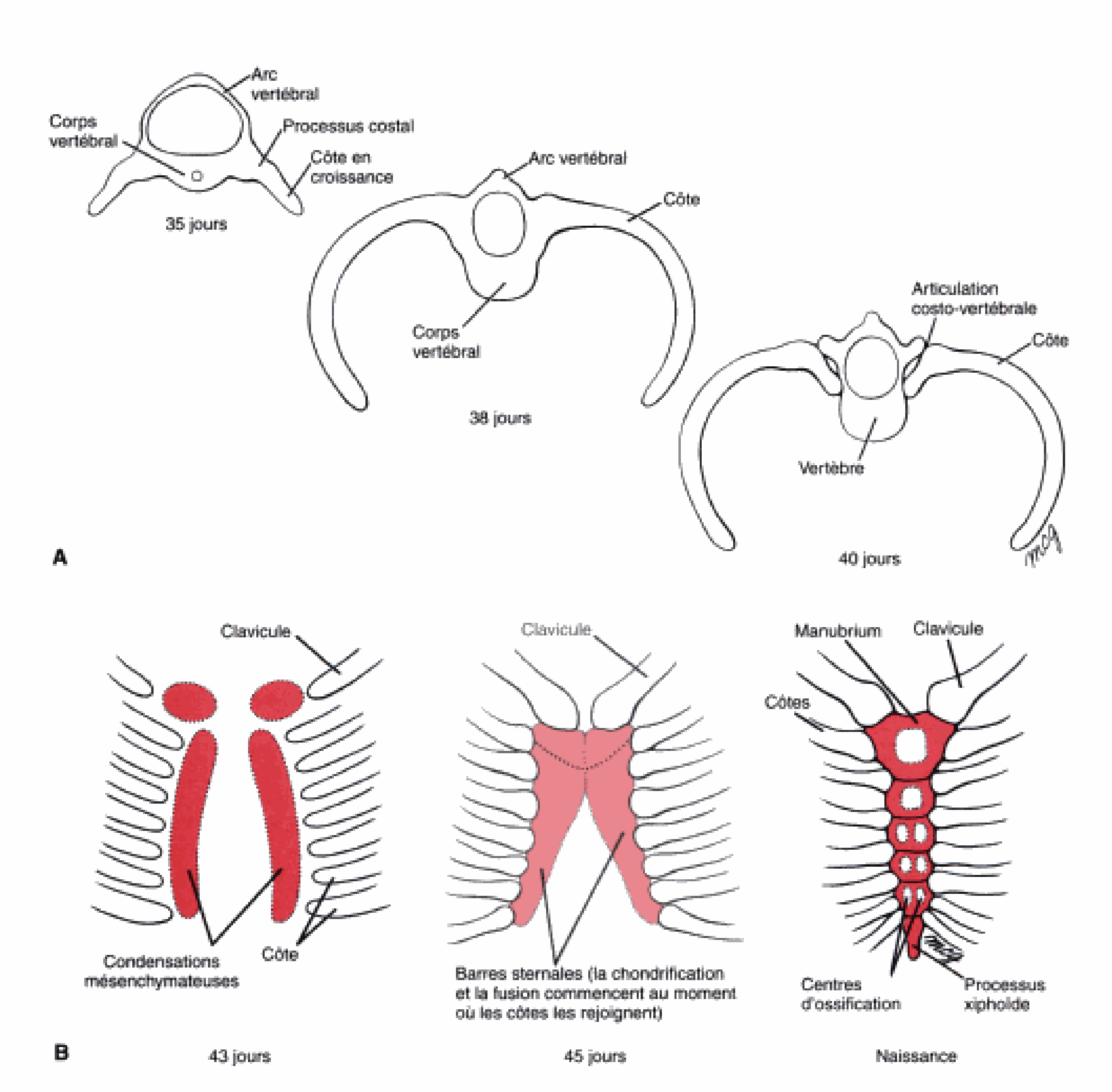


Fig. 4.5 Développement des côtes et du sternum. *A*. Les processus costaux des vertèbres thoraciques commencent à s'allonger au cours de la cinquième semaine pour former les côtes. A la fin de la sixième semaine, les articulations costo-vertébrales se constituent et séparent les côtes des vertèbres. *B*. Des condensations mésenchymateuses paires, les barres sternales, apparaissent dans la paroi abdominale ventrale à la fin de la sixième semaine. Ces barres fusionnent rapidement par leurs extrémités crâniales alors que leurs bords latéraux s'unissent aux extrémités distales des côtes. Leur fusion complète s'opère dans le sens crânio-caudal. Les centres d'ossification apparaissent très tôt dans le sternum, vers le jour 60, mais le processus xiphoïde ne s'ossifie pas avant la naissance.

dont il sera question plus en détail dans le chapitre 11. Les centres d'ossification primaires apparaissent près de l'angle de chaque côte, au cours de la sixième semaine, et s'étendent en direction distale. Des centres d'ossification secondaires se développeront dans les tubercules et dans les têtes des côtes, au cours de l'adolescence.

Dans la région cervicale, ils constituent la limite latérale et les processus transverses, la limite médiale des foramina transversaires, par où passe l'artère vertébrale. Dans la région lombaire, ils sont à l'origine des processus costiformes. Au niveau des deux ou trois premières vertèbres sacrales, ils entrent dans la constitution de la masse sacrale latérale ou aile du sacrum.

Le sternum se constitue à partir d'une paire de condensations mésenchymateuses longitudinales, les **barres sternales**, apparues dans la paroi ventro-latérale du corps (Fig. 4.5*B*). Lorsque les côtes les plus crâniales arrivent à leur contact, au cours de la septième semaine, les barres sternales se rencontrent sur la ligne médiane et commencent à fusionner. Cette fusion débute à l'extrémité crâniale des barres sternales et progresse en direction caudale pour se terminer par le développement du processus xiphoïde, au cours de la neuvième semaine. Comme les côtes, les ébauches sternales sont d'abord cartilagineuses avant de s'ossifier. L'ossification progresse dans le sens crânio-caudal, à partir du cinquième mois jusque peu après la naissance, et forme le manubrium, le corps et le processus xiphoïde.

Les myotomes et les dermatomes se développent à des niveaux segmentaires

La portion de somite qui reste en place après la migration du sclérotome en direction médiale, appelée **dermatomyotome**, se sépare rapidement en deux parties, le **dermatome** et le **myotome** (Fig. 4.6). Les dermatomes sont à l'origine du derme (graisse et tissu conjonctif) du cou, du dos et de la partie ventrale et latérale du tronc. Cependant, comme envisagé dans le chapitre 14, la plus grande partie du derme dérive de la somatopleure issue de la lame latérale du mésoderme.

Les myotomes se différencient en cellules myogènes (productrices de muscles). Chaque myotome se partage en deux parties : une dorsale ou **épimère** et une ventrale ou **hypomère**. Les épimères sont à l'origine des muscles épi-axiaux profonds du dos y compris l'érecteur du rachis et le groupe transversaire-épineux. Les hypomères donnent naissance aux muscles hypo-axiaux des parois ventrale et latérale du thorax et de l'abdomen (Fig. 4.6). Ces muscles comprennent les trois plans des intercostaux, au niveau du thorax, et les trois couches homologues de l'abdomen (muscles oblique externe, oblique interne et transverse de l'abdomen) ainsi que le muscle droit de l'abdomen qui chemine le long de la ligne médiane ventrale. La colonne droite est habituellement limitée à la région abdominale ; mais, occasionnellement, elle peut se développer comme muscle sternal, de chaque côté du sternum. Dans la région cervicale, les myoblastes hypo-axiaux forment les muscles rubanés, à savoir le génio-hyoïdien, les scalènes et les infra-hyoïdiens. Dans la région lombaire, les hypomères sont à l'origine des muscles carrés des lombes. Les myoblastes somitiques envahissent également les bourgeons des membres et donnent naissance aux muscles. Les autres structures mésodermiques du membre, y compris le squelette appendiculaire, proviennent de la somatopleure dérivée de la lame latérale du mésoderme (voir Ch. 11).

Curieusement, il apparaît que les myotomes ne participent pas à la formation des tendons et du tissu conjonctif contenu dans les muscles de la paroi du corps. Des expériences de marquage cellulaire indiquent que ces structures proviennent de la somatopleure de la lame latérale du mésoderme.

LA PLAQUE NEURALE SE DIFFÉRENCIE EN ENCÉPHALE ET MOELLE ÉPINIÈRE ET S'ENROULE POUR FORMER LE TUBE NEURAL

La future moelle épinière et les divisions de l'encéphale sont visibles dans la plaque neurale au début de la quatrième semaine

Au début de la quatrième semaine, la plaque neurale comprend une portion crâniale large, à l'origine de l'encéphale, et une portion caudale, étroite, qui donnera la moelle épinière. Aux environs du jour 22, l'extrémité céphalique de l'embryon commence à s'infléchir à angle aigu, en direction ventrale (Fig. 4.7). Cette inflexion marque l'endroit d'apparition du futur mésencéphale ou cerveau moyen et est appelée **courbure mésencéphalique**. La portion de cerveau située

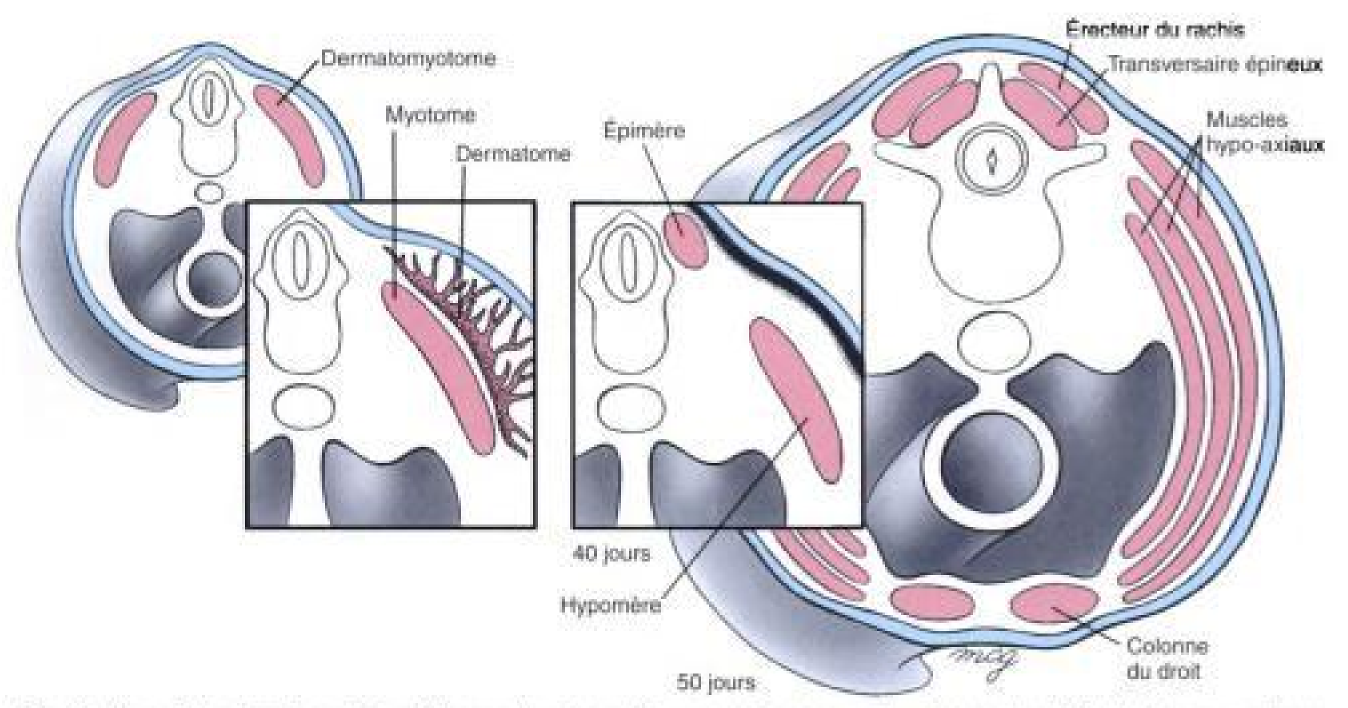


Fig. 4.6 Devenir du dermatomyotome. Chaque dermatomyotome se partage en un dermatome, dorso-latéral, et en un myotome. Les cellules du dermatome migrent vers l'ectoderme superficiel de la région segmentaire correspondante où elles entrent dans la constitution du derme avec la lame mésodermique latérale. Chaque myotome se partage d'abord en un épimère, dorsal, et un hypomère, ventral. L'épimère est à l'origine des muscles profonds du dos. Dans la région thoracique, l' hypomère se fend en trois couches de muscles antéro-latéraux ; dans la région abdominale, un quatrième segment, ventral, se différencie pour donner naissance au muscle droit de l'abdomen.

crânialement à celle-ci deviendra le **prosencéphale** ou cerveau antérieur et la portion s'étendant caudalement à elle formera le **rhombencéphale** ou cerveau postérieur. Ce dernier, déjà à ce stade précoce de la différenciation, apparaît divisé en segments par de discrètes constrictions. Ces segments sont appelés **neuromères** ou, plus précisément, **rhombomères**. Ceux-ci sont au nombre de quatre, au jour 22, et de sept à huit, au jour 26. Le développement du cerveau fait l'objet du chapitre 13 et sa segmentation est discutée dans la section consacrée aux principes expérimentaux du chapitre 12.

Au jour 22 (huit paires de somites), la portion caudale et étroite de la plaque neurale — la future moelle épinière — ne représente qu'environ 25 % de la longueur totale de la plaque. Cependant, au fur et à mesure que les somites continuent à se mettre en place, la région de la moelle épinière s'allonge plus rapidement que la portion céphalique de la plaque neurale. Au jour 23 ou 24 (respectivement, 12 et 20 paires de somites), la future moelle épinière occupe environ 50 % de la longueur de la plaque neurale et, au jour 26 (25 paires de somites), elle correspond à environ 60 %. L'allongement rapide de la plaque neurale, au cours de cette période, semble dépendre de celui de la notochorde sous-jacente.

La formation du tube neural commence au jour 22, à hauteur des cinq premiers somites

Un des événements majeurs de la quatrième semaine est représenté par la transformation de la plaque neurale en un **tube neural** par un processus d'invagination appelé **neurulation**. Celle-ci commence lorsque la plaque neurale amorce son incurvation ventrale le long de son axe médian. Cette incurvation se développe le long de la gouttière neurale médiane (voir Ch. 3). La gouttière neurale, qui paraît se développer en réponse à une induction de la notochorde voisine, agit comme une région charnière et les deux épais plis neuraux tournent autour d'elle comme les pages d'un livre que l'on ferme (Fig. 4.8). Les plis neuraux deviennent concaves au cours de leur rotation de sorte que leurs

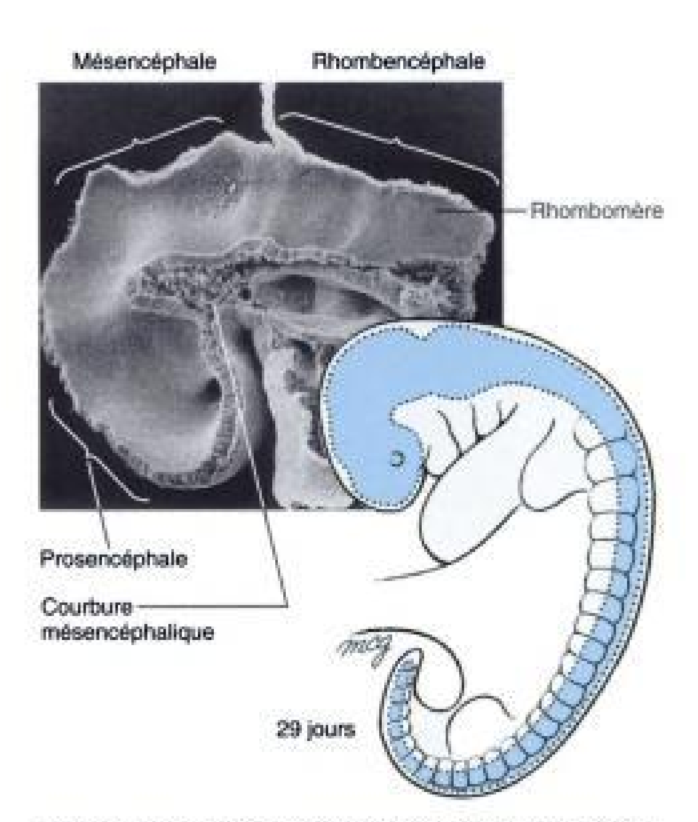


Fig. 4.7 L'ébauche du système nerveux central, le tube neural, est présente à la fin de la quatrième semaine. Elle se forme par le processus de neurulation décrit à la fin du chapitre 3. Dès ce stade précoce, les vésicules primaires de l'encéphale, deux de ses trois courbures et la subdivision rhombomérique du cerveau postérieur peuvent être identifiées. (Photographie aimablement fournie par les Drs. Antone Jacobson et Patrick Tam.)

lèvres latérales se rencontrent dorsalement pour former un tube circonscrivant un espace, le **canal neural**. Lorsque les lèvres du tube neural fusionnent, la jonction entre le neuro-épithélium et l'ectoderme superficiel adjacent est attirée dorsalement et les bords en regard de l'ectoderme superficiel se rencontrent également. Dès que cette jonction s'est effectuée, le tube neural s'isole de l'ectoderme et s'enfonce dans la paroi dorsale du corps.

Un certain nombre de forces paraissent, apparemment, s'unir pour permettre à la plaque neurale de se creuser en gouttière. Il a été suggéré que la croissance rapide de l'axe embryonnaire étire mécaniquement la plaque neurale et que cette action obligerait celle-ci à se plier de la même manière que l'étirement d'une feuille élastique la contraint à se déformer. D'autres forces, qui contribuent probablement à l'incurvation peuvent naître de la croissance différentielle de régions spécifiques du neurectoderme, de changements dans la conformation des cellules neuro-épithéliales et de l'activité des éléments cytosquelettiques et cytomusculaires tels que les microtubules et les microfilaments.

La fermeture du tube neural procède de manière bidirectionnelle et se termine par l'oblitération des neuropores crânial et caudal

Les lèvres des plis neuraux se rejoignent d'abord, au jour 22, dans la région des cinq premiers somites (Fig. 4.9 et 4.10). Le canal neural nouvellement formé communique avec la cavité amniotique, à chaque extrémité, par de larges ouvertures, les **neuropores crânial** et **caudal**. Les plis neuraux peuvent fusionner initialement en différents points séparés de la région occipitale mais les petites ouvertures intermédiaires se ferment rapidement pour constituer un canal continu. Les neuropores crânial et caudal se réduisent progressivement, au fur et à mesure que progresse la neurulation. Le neuropore crânial se ferme au jour 24 et le caudal, au jour 26. La fermeture du neuropore crânial est, en fait, bidirectionnelle et se termine dans la région du futur cerveau antérieur. La fermeture du neuropore caudal s'opère strictement dans le sens crânio-caudal pour s'achever à hauteur du second segment sacral (niveau du somite 31).

Des anomalies de la fermeture du tube neural n'affectent pas seulement le développement du système nerveux central ; elles interfèrent également dans la morphogenèse de l'arc vertébral. Des troubles de la fermeture du tube neural sont à l'origine de l'anencéphalie, du spina-bifida et du rachischisis, abordés dans la section des applications cliniques du présent chapitre.

La partie la plus caudale du tube neural paraît se former par neurulation secondaire à partir de l'éminence caudale

Le tube neural résultant de la fermeture du neuropore caudal se termine à hauteur du somite 31. Comment se forment alors les portions les plus caudales du tube neural, les niveaux sacraux inférieurs et coccygiens ? Rappelons ce qui a été vu dans le chapitre 3, à savoir que la gastrulation, par le retrait de la ligne primitive, est à l'origine, au jour 20, de l'éminence caudale mésodermique. Les études expérimentales aussi bien que

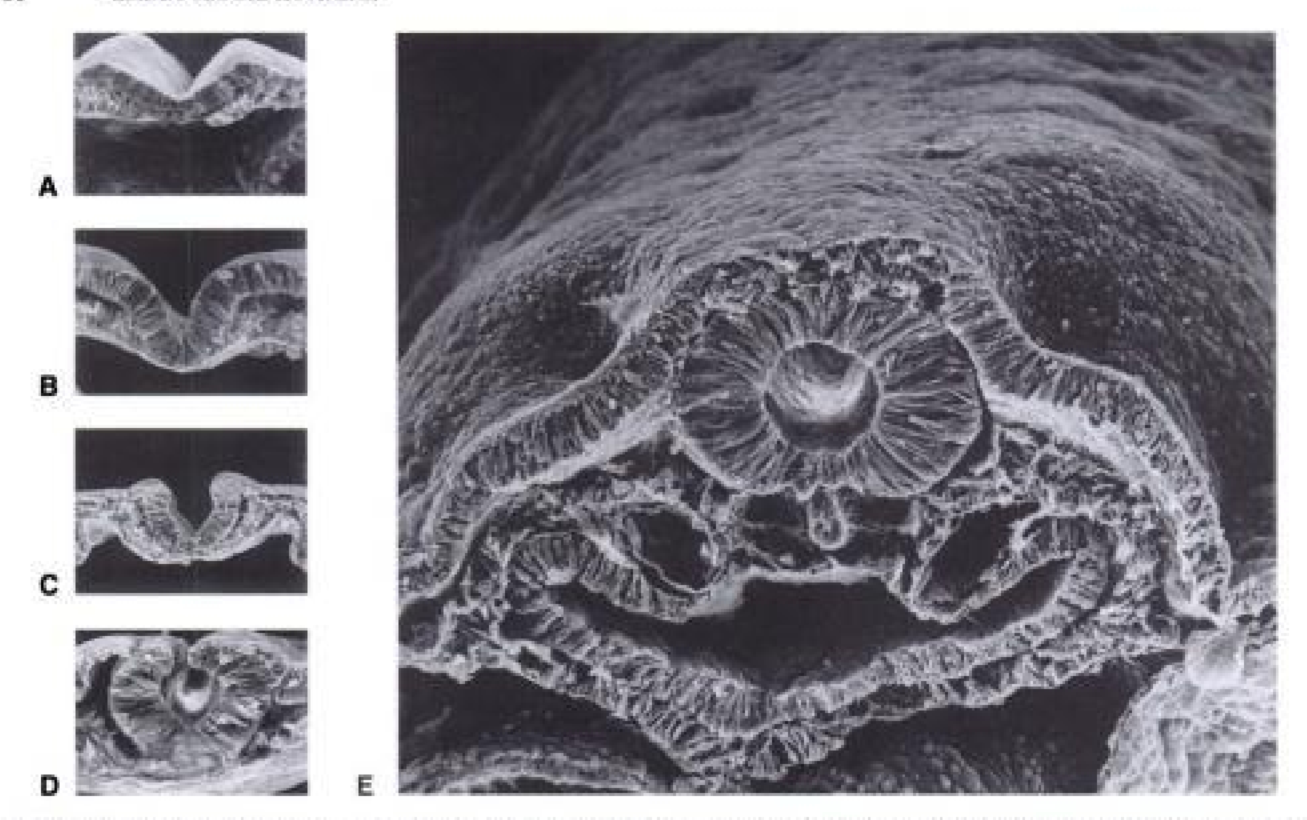


Fig. 4.8 Neurulation. *A-C*, La neurulation commence dans la région occipito-cervicale, lorsque la plaque neurale se présente comme des plis. *D*, Les bords latéraux des plis neuraux se rencontrent sur la ligne médiane et fusionnent tout en se détachant, simultanément, de l'ectoderme de surface. *D-E*, Ces bords détachés de l'ectoderme s'unissent pour circonscrire complètement le tube neural (Figs. A à D, de Schoenwolf GC. 1982. On the morphogenesis of the early rudiments of the developing central nervous system. Scanning Microsc 1 :289. Fig. *E* aimablement offerte par le Dr. Kathryn Tosney.)

l'examen d'embryons humains supportent l'hypothèse suivant laquelle c'est l'éminence caudale et non la plaque neurale qui est à l'origine de la partie caudale du tube neural et de l'extension caudale de la moelle épinière (Fig. 4.11). Ce processus est appelé **neurulation secondaire**. Apparemment, une masse tissulaire centrale, aux potentialités multiples, commence par former un **cordon neural** au sein de l'éminence caudale. Ce cordon se creuse ensuite, le long de son axe et la lumière nouvellement formée s'unit au canal neural. La constitution de l'extrémité caudale du tube neural est terminée après huit semaines de développement. L'extension caudale de la dure-mère et de la pie-mère qui recouvrent la moelle épinière, le filum terminale, a lieu plus tard, par régression de la partie la plus caudale du tube neural. L'éminence caudale produit également les somites des niveaux les plus inférieurs de l'embryon.

LES CELLULES DE LA CRÊTE NEURALE NAISSENT DES PLIS NEURAUX, MIGRENT VERS DES RÉGIONS SPÉCIFIQUES DU CORPS ET SONT À L'ORIGINE DE NOMBREUSES STRUCTURES

Les cellules des crêtes neurales se détachent des lèvres des plis neuraux au cours de la neurulation

La **crête neurale** est une population spéciale de cellules qui se détachent le long des bords latéraux des plis neuraux. Au cours de la neurulation, ces cellules s'isolent de la plaque neurale et migrent vers de nombreux endroits du corps où elles se différencient en une remarquable variété de structures (Fig. 4.12 ; voir

Bord sectionné de la membrane amniotique
Somite
Sac vitellin
21 jours
Renflement péricardique
Somite
22 jours
Neuropore crânial
Renflement péricardique
23 jours
Neuropore caudal
Arcs pharyngiens
Renflement pharyngien
24–25 jours
Vésicule vitelline

Fig. 4.9 Les bords latéraux des plis neuraux commencent par fusionner dans la région occipito-cervicale, au jour 22, laissant persister les neuropores crânial et caudal à chaque extrémité. Le tube neural augmente sa longueur, tout en se fermant en direction crâniale et caudale, et les neuropores deviennent de plus en plus petits. Le neuropore crânial se ferme au jour 24, le caudal, au jour 26.



Fig. 4.10 Cet embryon se compare à un embryon humain de 22 ou 23 jours. Les deux neuropores, le crânial et le caudal, sont ouverts (Photographie aimablement fournie par le Dr. T. H. Shepard).

aussi Fig. 4.14). Ce tissu inhabituel est apparu très tôt dans l'évolution des vertébrés.

Les cellules de la crête neurale se différencient d'abord dans la zone mésencéphalique du futur encéphale. Associées à l'encéphale en développement, elles commencent à se détacher et à migrer avant la fermeture du neuropore crânial, même lorsque les plis neuraux sont encore largement ouverts. Dans la portion du tube neural correspondant à la moelle épinière, les cellules de la crête neurale se détachent au moment où les lèvres latérales fusionnent en un tube. Quelques-unes, à l'extrémité caudale du tube neural, sont encore produites même après la fermeture du neuropore caudal, au jour 26. Par conséquent, l'isolement et la migration des cellules de la crête neurale s'effectuent suivant une onde crânio-caudale, depuis le mésencéphale jusqu'à l'extrémité caudale du tube neural spinal (Fig. 4.13A).

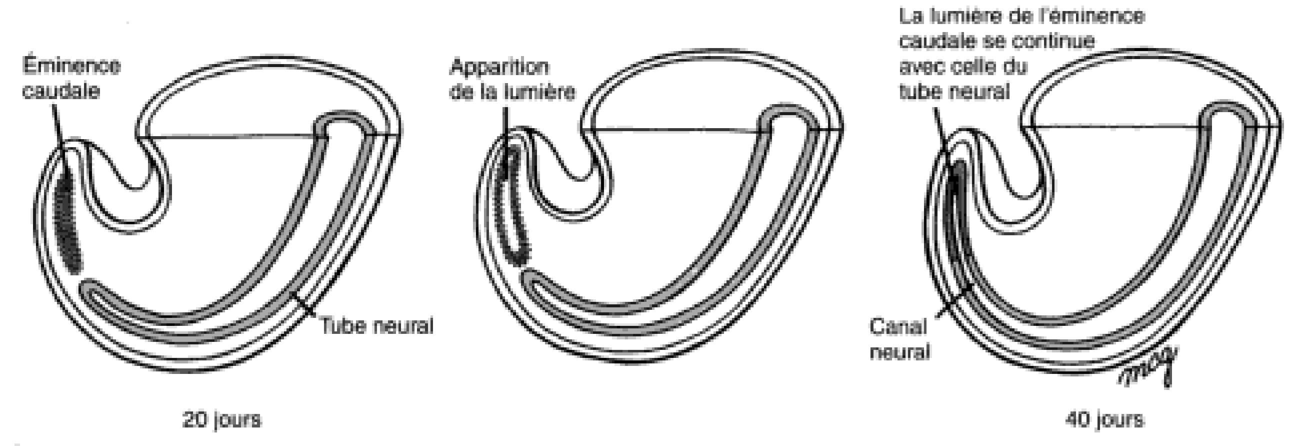


Fig. 4.11 Formation du tube neural, en dessous du niveau du second segment sacral, par un processus de neurulation secondaire. Le mésoderme qui envahit cette région, au cours de la gastrulation, se condense en un amas solide, l'éminence caudale, où une lumière se développe dans un temps ultérieur. Cette structure fusionne avec le tube neural à la fin de la sixième semaine.

Crête neurale
A
B
Mélanocytes
Ganglions de la racine dorsale
Dermatomyotome
Chaîne ganglionnaire
Cellules chromaffine de la médullaire surrénale
Aorte dorsale
C
Ganglions pré-aortiques
Ganglions entériques

Fig. 4.12 Les cellules de la crête neurale se détachent des bords latéraux de la plaque neurale et migrent à travers l'embryon pour former beaucoup de tissus différents.



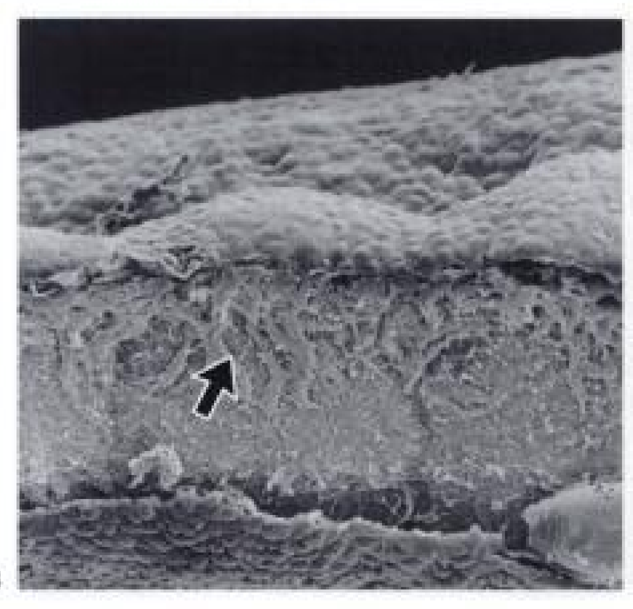


Fig. 4.13 *A*, Cette micrographie, en microscopie électronique à balayage, illustre la séquence crânio-caudale de libération des cellules de la crête neurale à partir du tube neural. A ce stade du développement, les cellules de la crête neurale ont déjà commencé à migrer dans les régions les plus crâniales du tube neural (flèche pleine) mais ne se sont pas encore détachées dans les régions les plus caudales (flèche ajourée). *B*, Micrographie à fort grossissement, en microscopie à balayage, montrant les cellules de la crête neurale migrant sur la surface du somite. Leurs voies de migration deviennent segmentaires à l'approche de la limite entre le sclérotome et le dermatomyotome. (*A* de Tosney K. 1978. The early migration of neural crest cells in the trunk region of the avian embryo. Dev Biol 62 : 317. *B* de Tosney K. 1988. Somites and axon guidance. Scanning Microsc 2 :427.)

Les études de marquage cellulaire sont utilisées pour étudier la migration de la crête neurale

Les voies de migration des cellules de la crête neurale, à partir des différents points de la plaque neurale, ont été déterminées, chez les embryons d'oiseau et de souris, à l'aide des marquages cellulaires. Comme décrit dans la section des principes expérimentaux du chapitre 5, ces recherches se fondent sur l'emploi de marqueurs naturels ou artificiels pour suivre les voies des cellules en migration et leurs descendances. Il a été objecté que le déplacement d'un des constituants de la crête neurale est largement passif du fait que des perles de latex injectées aux endroits d'origine de la

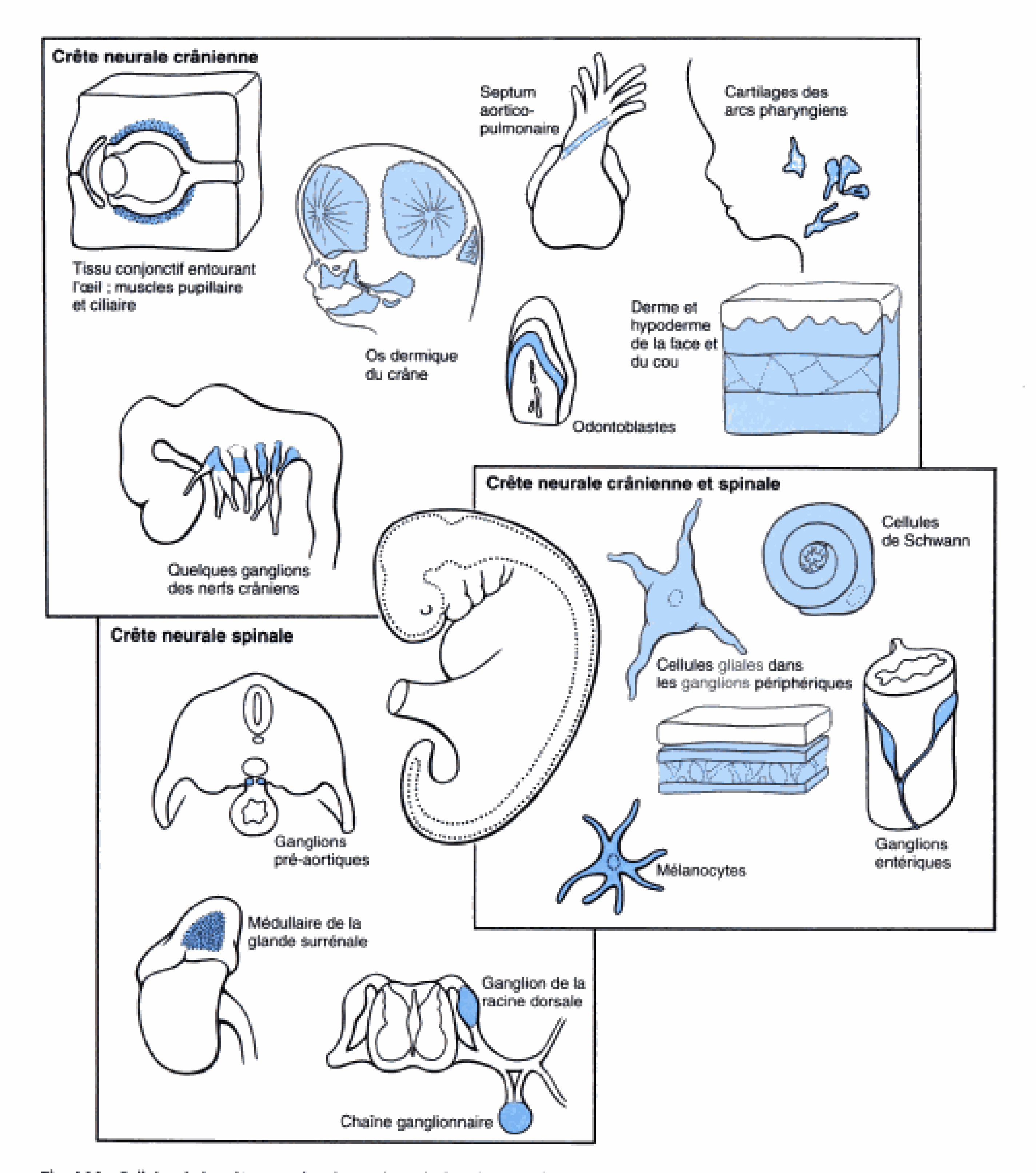


Fig. 4.14 Cellules de la crête neurale migrant à partir du tube neural du crâne et du tronc pour donner naissance à une variété de tissus dans l'embryon.

crête neurale migrent le long des voies suivies par les cellules de cette dernière. Cependant, il paraît aussi vraisemblable que des cellules de la crête neurale se déplacent activement et qu'elles sont guidées par des molécules, comme la fibronectine et les glycosaminoglycanes, présentes dans la matrice extracellulaire (voir Fig. 4.12 et 4.13*B*). (Pour les capacités migratoires des cellules de la crête neurale, voir la section consacrée aux principes expérimentaux du chapitre 5.) Les observations relevées sur des embryons humains, à différents stades, ont également permis de recueillir des informations sur la migration et sur le devenir de ces cellules. La figure 4.14 fournit un résumé des structures dérivées des cellules de la crête neurale aux différents niveaux d'origine de la plaque neurale.

La crête neurale céphalique est à l'origine de diverses formations de la tête et du cou

Lorsque les cellules de la crête neurale céphalique migrent à partir des plis neuraux, elles cheminent dans l'espace situé juste en dessous de l'ectoderme, dans le mésoderme lâche ou le mésenchyme de la tête et du cou. Les cellules des différents niveaux de la crête neurale céphalique sont captées par des sites spécifiques où elles se différencient pour former les structures appropriées. Quant à savoir si et dans quelle mesure elles sont prédéterminées avant de quitter le pli neural ou si elles sont influencées par des indicateurs le long de leurs routes ou au niveau de leurs sites de différenciation reste un problème majeur dans le domaine des recherches sur la crête neurale (voir Ch. 12 et 13 ainsi que la section des principes expérimentaux du Ch. 5).

Les cellules de la crête neurale du mésencéphale et de la région caudale du prosencéphale sont à l'origine du ganglion parasympathique du nerf III, du tissu conjonctif disposé autour des nerfs optiques et des yeux en voie de développement, des muscles pupillaire et du corps ciliaire de l'œil ainsi que du mésenchyme céphalique de la partie de la tête située au-dessus du mésencéphale (voir Ch. 12 et 13). La crête neurale donne également la pie-mère et l'arachnoïde de la région occipitale ; on admet que la dure-mère dérive essentiellement du mésoderme para-axial.

Les cellules de la crête neurale des régions du mésencéphale et du rhombencéphale forment également des structures appartenant aux **arcs pharyngiens** en voie de développement (voir Ch. 12 et la section des principes expérimentaux du présent chapitre). Ces structures comprennent des rudiments cartilagineux de différents os du nez, de la face, de l'oreille moyenne et du cou. Les cellules de la crête neurale des niveaux mésencéphalique et rhombencéphalique forment le derme, les muscles lisses et le tissu adipeux de la face et de la région ventrale du cou ainsi que des odontoblastes des dents en croissance. Les cellules de la crête neurale de la partie la plus caudale du rhombencéphale peuvent donner les cellules C de la glande thyroïde (voir Ch. 12).

La crête neurale du niveau rhombencéphalique contribue aussi à la formation de certains ganglions des nerfs crâniens (voir Ch. 13). Ses cellules donnent encore les neurones et les éléments gliaux des ganglions parasympathiques des nerfs crâniens VII, IX et X ainsi que des ganglions sensitifs ou sensoriels des nerfs crâniens V, VII, VIII, IX et X. Quelques neurones sensoriels distaux de ces nerfs proviennent toutefois des placodes qui tirent leur origine de l'ectoderme superficiel, comme le font les neurones les plus distaux du système olfactif. (Les placodes ectodermiques et certains de leurs autres dérivés, y compris le cristallin et l'oreille interne, sont décrits dans les Ch. 12 et 13.)

La crête neurale des régions occipitale et spinale produit également des constituants importants du système nerveux périphérique

Le système nerveux périphérique du cou, du tronc et des membres comprend les trois types suivants de neurones : les neurones sensitifs périphériques, dont les corps cellulaires sont situés dans le ganglion de la racine dorsale, et les neurones moteurs périphériques, parasympathiques et sympathiques, dont les corps cellulaires occupent, respectivement, les ganglions parasympathiques et sympathiques. Ces trois types de neurones périphériques, avec leurs éléments gliaux associés, dérivent des cellules de la crête neurale. Le présent chapitre traite de leur origine ; leur développement ultérieur sera abordé dans le chapitre 5.

Les ganglions de la racine dorsale dérivent de la crête neurale spinale. Quelques cellules de la crête neurale provenant du tube neural spinal restent dans l'espace compris entre le versant dorsal de ce dernier et les somites en voie de développement ; elles y forment des petits amas en rapport avec ces derniers (voir Fig. 4.12). Ces amas se différencient ensuite pour donner naissance, segmentairement, aux **ganglions des racines dorsales** des nerfs spinaux ; ils contiennent les neurones sensitifs qui conduisent les influx vers la moelle épinière à partir des terminaisons nerveuses

contenues dans les organes, les viscères, la paroi du corps et les membres. Des expériences réalisées à l'aide des chimères caille-poulet ont permis d'établir que la plupart des cellules de chaque ganglion dérivent du niveau correspondant du tube neural bien que certaines d'entre elles puissent tirer leur origine de la crête neurale adjacente à la portion caudale du somite précédent.

Il a pu être établi que les cellules migratoires de la crête neurale se déplacent de préférence à travers la moitié crâniale des sclérotomes. Cette préférence résulte des effets répulsifs de certains protéines, membres de la famille des **éphrines** qui sont exprimées par les cellules de la portion caudale du sclérotome et reconnues par des récepteurs **(Eph tyrosine kinases)** des cellules de la crête neurale. L'expérience a également montré à l'évidence que la survie et la différenciation des ébauches des ganglions des racines dorsales peuvent dépendre d'une petite protéine, appelée « **brain-derived neural growth factor (BDNF)** », sécrétée par le tube neural adjacent, ainsi que d'autres facteurs de croissance, notamment des membres de la famille de la **bone morphogenic protein (BMP)**.

Une paire de ganglions des racines dorsales se constitue au niveau de chaque segment à l'exception du premier cervical et des second et troisième coccygiens (Fig. 4.15 ; voir aussi Fig.4.12 et 4.13*B*). Il y a, par conséquent, 7 paires cervicales, 12 thoraciques, 5 lombaires, 5 sacrales et 1 coccygienne. La première paire de ganglions des racines dorsales (adjacente au second somite cervical) apparaît au jour 28 et les autres, au cours des quelques jours suivants, dans l'ordre crânio-caudal.

Les neurones postganglionnaires parasympathiques dérivent des crêtes neurales occipito-cervicale et sacrale. Quelques neurones moteurs périphériques du système nerveux autonome parasympathique à « deux neurones » tirent leur origine des

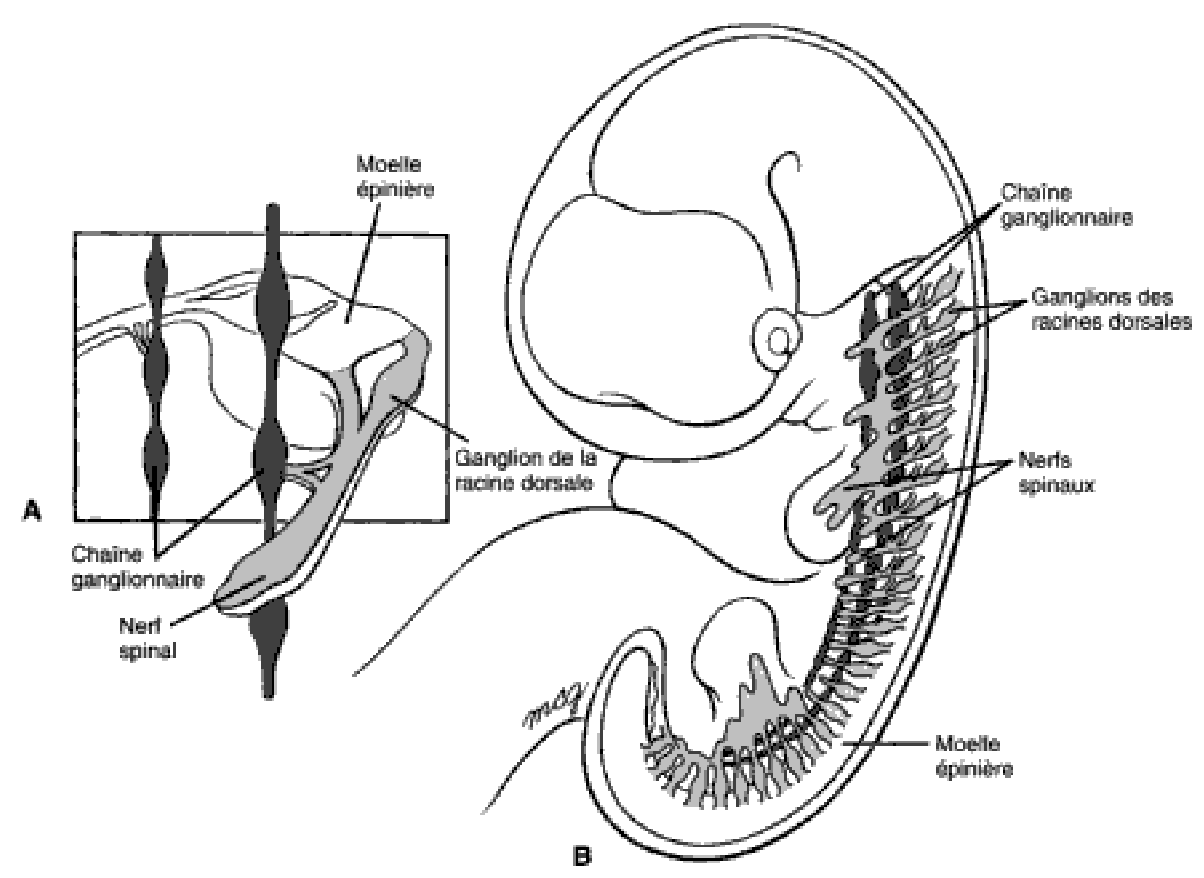


Fig. 4.15 Les cellules de la crête neurale donnent la chaîne ganglionnaire et les ganglions des racines dorsales au niveau de la plupart des segments spinaux.

cellules de la crête neurale qui migrent dans les parois des viscères en voie de développement, tels le cœur, l'estomac, la vessie urinaire. Les corps cellulaires de ces neurones se trouvent dans les **ganglions parasympathiques** périphériques destinés à fournir l'innervation motrice parasympathique aux viscères adjacents. Les cellules de la crête neurale nées dans la région occipito-cervicale du tube neural (la « région vagale ») se déplacent à travers le mésenchyme de la paroi du tube digestif pour innerver toutes les portions de celui-ci, depuis l'œsophage jusqu'au rectum. Les cellules des ganglions parasympathiques des régions les plus inférieures du tube digestif ont toutefois une origine double : quelques-unes proviennent de la crête neurale occipito-cervicale mais les autres sont issues de la crête neurale sacrale.

Les ganglions parasympathiques périphériques contenus dans la paroi du tube digestif et leurs dérivés (rassemblés sous le nom collectif de **ganglions entériques**) sont en connexion avec le système nerveux central par l'intermédiaire d'axones qui cheminent soit par le nerf vague (nerf crânien X), soit par les nerfs splanchniques pelviens des niveaux sacraux 2, 3 et 4. Le système parasympathique est actif au cours des périodes de « paix et relâchement » ; il stimule les viscères dans leurs fonctions habituelles de maintenance et de digestion. Du fait que ses neurones centraux occupent les régions crâniale et sacrale du système nerveux central, le **système** parasympathique est dit **crânio-sacral** (voir Ch. 5).

Les ganglions de la chaîne sympathique sont innervés par les fibres préganglionnaires sympathiques thoraco-lombaires. Quelques cellules de la crête neurale du niveau spinal migrent vers une région située juste au côté ventral du futur ganglion de la racine dorsale pour y former une série de condensations à l'origine de la **chaîne ganglionnaire** du système sympathique autonome (voir Fig. 4.12*C* et 4.15). Dans les régions thoracique, lombaire et sacrale, chaque paire de ganglions est en rapport avec une paire de somites. Dans la région cervicale cependant, il n'y a que trois volumineux ganglions et, dans la région coccygienne, un seul, au niveau du premier segment. Les expériences de marquage à l'aide de cellules de caille indiquent que la crête neurale à l'origine de la chaîne cervicale occupe toute la longueur du tube neural cervical alors qu'aux niveaux thoracique, lombaire et sacral, les ganglions sont constitués à partir des cellules de la crête neurale des niveaux correspondants. Contrairement aux ganglions de la racine dorsale, ceux de la chaîne sympathique ne dépendent pas du BDNF pour leur survie mais peuvent être contrôlés par d'autres facteurs de croissance tel l'**insuline-like growth factor** et le **nerve growth factor (NGF)**.

Les cellules qui se développent dans la chaîne ganglionnaire deviennent les neurones périphériques du système sympathique à deux neurones. Ce système assure l'innervation motrice autonome de la plupart des structures innervées par le système parasympathique ; il exerce un contrôle sur les fonctions involontaires comme le rythme cardiaque, les sécrétions glandulaires et les mouvements intestinaux. D'une manière générale, le système sympathique est activé dans les conditions de « combat ou de fuite » et, de ce fait, a des effets opposés à ceux du système parasympathique. Comme ce dernier, le système sympathique est constitué de voies à « deux neurones » : les viscères sont innervés par les axones des neurones sympathiques périphériques lesquels, à leur tour, reçoivent des axones des neurones moteurs sympathiques centraux situés dans la moelle épinière. Ces neurones moteurs sympathiques centraux occupent les douze segments thoraciques et les deux premiers lombaires. Pour cette raison, le système sympathique est également appelé **système thoraco-lombaire**.

Les neurones sympathiques périphériques ne sont pas tous localisés dans la chaîne ganglionnaire. Ceux de certaines voies sympathiques spécialisées se développent à partir de cellules de la crête neurale qui se rassemblent près des grosses branches de l'aorte dorsale (voir Fig. 4.12*C* et Ch. 5). Une paire de ces **ganglions pré-aortiques** ou **prévertébraux** naît de la crête neurale cervicale ; elle se place à la base du tronc cœliaque. D'autres ganglions, plus diffus, originaire des cellules des crêtes neurales thoracique ou lombaire, se développent en association avec les artères mésentérique supérieure, rénales et mésentérique inférieure.

La crête neurale de la moelle épinière est à l'origine d'une variété de structures non neuronales réparties dans le corps

Les cellules de la crête neurale sont censées être à l'origine, chez l'homme, des enveloppes méningées interne et moyenne de la moelle épinière (la pie-mère et l'arachnoïde), ainsi que des cellules gliales des ganglions dérivés de la crête neurale spinale (voir Fig. 4.14). Certains éléments de la crête neurale peuvent se différencier en cellules de Schwann, à l'origine des gaines de myéline (neurilemmes) des nerfs périphériques. D'autres peuvent également se différencier

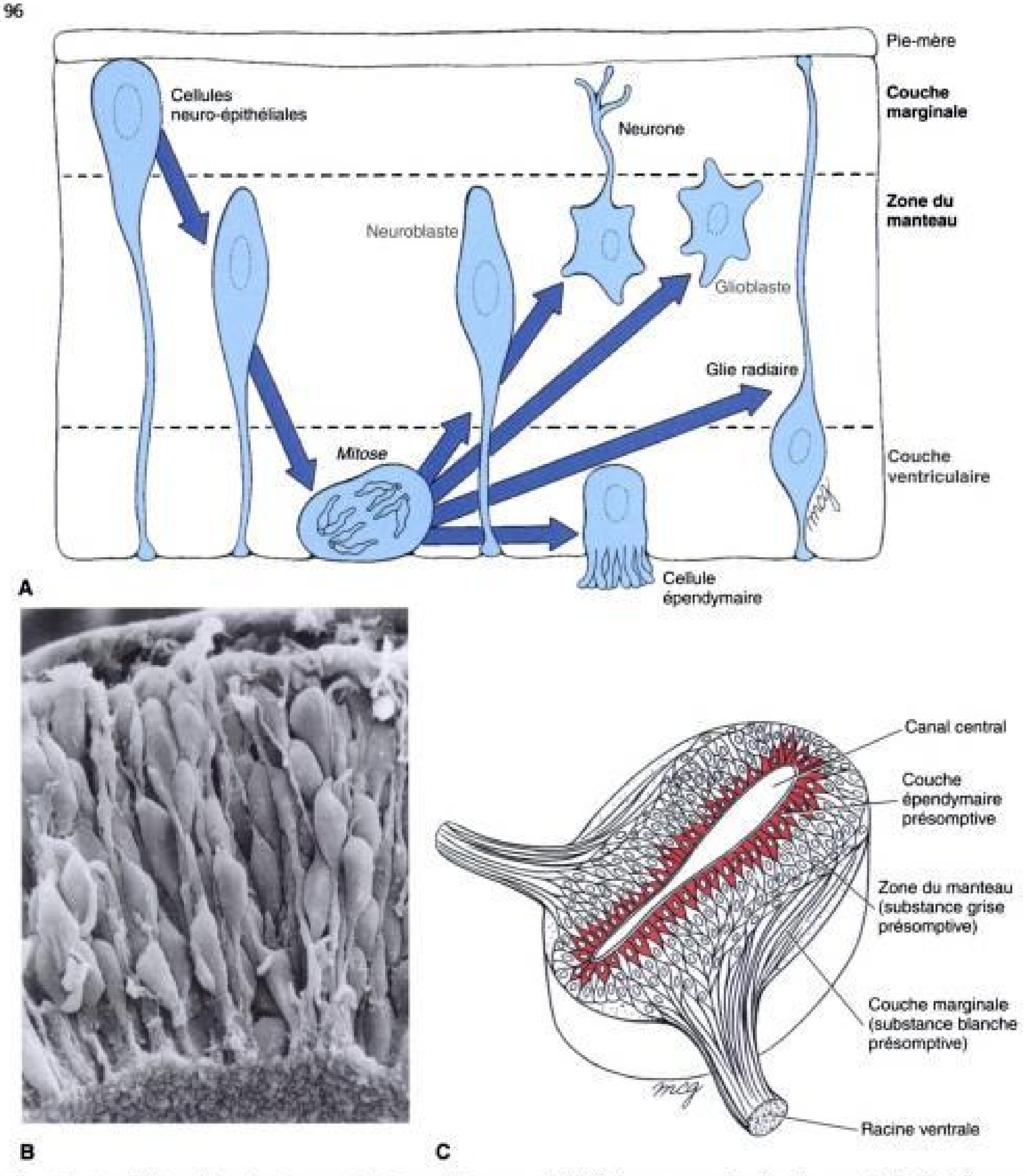


Fig. 4.16 Cytodifférenciation du tube neural. *A, B,* Les cellules neuro-épithéliales contenues dans le tube neural primitif s'allongent juste avant la mitose. Les premières ondes de mitose et de différenciation fournissent d'abord les neuroblastes qui deviendront les neurones du système nerveux central. *A, C,* Lorsque les neurones se forment, le tube neural devient stratifié ; il comprend une couche ventriculaire (adjacente au canal neural), une zone du manteau (qui contient les corps neuronaux) et une couche marginale (réunissant les fibres nerveuses). Les ondes de mitose et de différenciation suivantes produisent les glioblastes qui donnent les différents types de cellules de soutien du système nerveux central. La glie radiaire peut servir de support aux neuroblastes en migration dans le tube neural en voie de développement. (*A,* modifiée d'après Rakic P. 1982. Early developmental events : Cell lineages, acquisition of neuronal positions, and areal and laminar development. Neurosci Res Prog Bull 20 :439 ; *B,* photographie aimablement fournie par le Dr. Kathryn Tosney.)

en cellules neurosécrétrices chromaffines de la médullaire de la glande surrénale ou en cellules neurosécrétoires du cœur et des poumons. D'autres encore donnent les mélanocytes (cellules pigmentaires) de la peau ou contribuent à la constitution des voies d'évacuation du cœur (voir Ch. 7).

LES NEURONES, LA GLIE ET L'ÉPENDYME DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL SE DIFFÉRENCIENT À PARTIR DE L'ÉPITHELIUM ADJACENT AU CANAL NEURAL

Les neuroblastes apparaissent dans la région du rhombencéphale au jour 24

La différenciation cellulaire du tube neural commence dans la région rhombencéphalique, juste après la fusion des plis occipito-cervicaux, et s'étend, à la fois, en direction crâniale et caudale, au fur et à mesure que le tube se constitue. Les précurseurs de la plupart des types cellulaires du futur système nerveux central — les neurones, certains types de cellules gliales et les cellules épendymaires qui bordent le canal central de la moelle épinière ainsi que les ventricules du cerveau — naissent de la prolifération de la couche de cellules neuro-épithéliales immédiatement adjacentes au canal neural (Fig. 4.16). Ces cellules prolifératives constituent la **couche ventriculaire** du tube neural en voie de différenciation. La première onde de cellules produites par celle-ci correspond aux **neuroblastes**, à l'origine des neurones du système nerveux central. Ils migrent ensuite en périphérie pour former une nouvelle couche, la **zone du manteau**, externe à la couche ventriculaire (voir Fig. 4.16*A*, *C*). Cette couche contenant les neurones devient la **substance grise** du système nerveux central. Les prolongements neuronaux qui s'échappent de la zone du manteau croissent vers la périphérie pour former une troisième couche, la **couche marginale**, qui ne contient pas de corps neuronaux et deviendra la **substance blanche** du système nerveux central.

Les réarrangements de la zone du manteau et de la couche marginale qui se déroulent au cours de la maturation de la moelle épinière sont relativement simples ; ils seront décrits dans la section suivante. Les modifications plus complexes observées au niveau du cerveau seront envisagées dans le chapitre 13.

Les glioblastes et les cellules épendymaires se forment après la cessation de la formation de neuroblastes

Dès que la couche neuro-épithéliale bordant le canal neural cesse de produire des neuroblastes, elle donne naissance à un nouveau type cellulaire, le **glioblaste** (voir Fig. 4.16*A*). Celui-ci se différencie en une grande variété d'éléments gliaux parmi lesquels figurent les **astrocytes** et les **oligodendrocytes**. La glie fournit un support métabolique et structural aux neurones du système nerveux central. Enfin, la couche neuro-épithéliale se différencie sur place pour donner les **cellules épendymaires** qui bordent les ventricules du cerveau et le canal central de la moelle épinière (Fig. 4.16*A*, *C*). L'épendyme est responsable de la sécrétion du liquide cérébro-spinal qui remplit les ventricules du cerveau, le canal central de la moelle épinière et l'espace sub-arachnoïdien qui entoure le système nerveux central. Le liquide cérébro-spinal est sous pression ; il fournit au système nerveux une enveloppe liquidienne qui a pour effet de le protéger et de le supporter.

Les colonnes dorsales et ventrales commencent à se former dans la zone du manteau de la moelle épinière à la fin de la quatrième semaine

À la fin de la quatrième semaine, les neuroblastes de la zone du manteau de la moelle épinière commencent à s'organiser, sur toute l'étendue de cette dernière, en quatre colonnes, une paire de **colonnes dorsales** ou **alaires** et une paire de **colonnes ventrales** ou **basales** (Fig. 4.17). Latéralement, les colonnes alaire et basale sont séparées par le **sillon limitant** ; dorsalement et ventralement, elles sont séparées par des rétrécissements marqués du tissu nerveux, appelés, respectivement, **toit** et **plancher**. Les cellules des colonnes ventrales deviennent les **neurones moteurs somatiques** de la moelle épinière ; ils innervent les structures motrices somatiques, comme les muscles volontaires (striés) de la paroi du corps et des membres. Les cellules des colonnes dorsales forment des **neurones d'association** qui établissent des connexions entre les motoneurones des colonnes ventrales et les prolongements neuronaux qui vont bientôt pénétrer dans la moelle épinière à partir des neurones sensitifs des ganglions des racines dorsales. Dans la

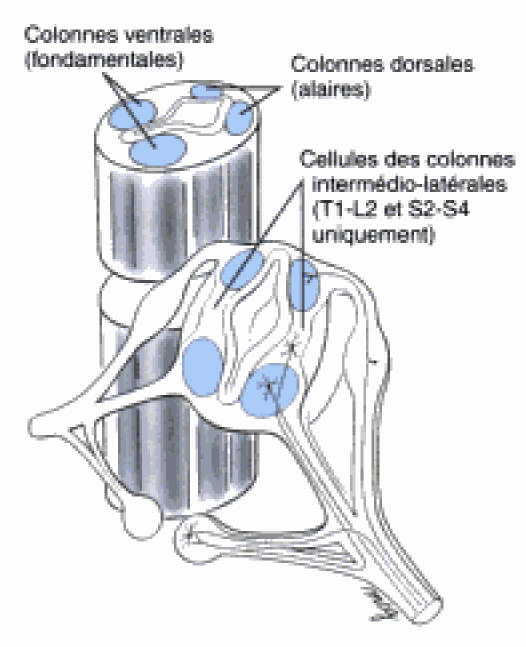


Fig. 4.17 Les neurones situés dans la zone du manteau du tube neural s'organisent, sur pratiquement toute l'étendue de la moelle épinière et du cerveau postérieur, en deux colonnes motrices ventrales (fondamentales) et en deux colonnes sensitives dorsales (alaires). Les cellules des colonnes intermédio-latérales occupent également les segments spinaux T1 — L2 et S2 — S4.

plupart des régions de la moelle épinière — au niveau des douze segments thoraciques, des deux premiers lombaires et des sacraux deux à quatre — les neuroblastes des parties les plus dorsales des colonnes basales s'isolent pour donner naissance aux cellules des **colonnes intermédio-latérales** (voir Fig. 4.17). Celles-ci, aux niveaux thoracique et lombaire, donnent les neurones moteurs autonomes du système sympathique, alors que dans la région sacrale elles forment les neurones moteurs autonomes du système parasympathique. Les structures et les fonctions de ces systèmes seront envisagées dans le chapitre suivant. En général, à n'importe quel niveau du cerveau ou de la moelle épinière, les motoneurones se mettent en place avant que les éléments sensitifs n'apparaissent.

Applications cliniques

MALFORMATION DE LA FERMETURE DU TUBE NEURAL

Les défauts de fermeture du tube neural se produisent au cours de la troisième semaine du développement

Un défaut de fermeture du tube neural (**dysraphie spinale**) perturbe à la fois la différenciation du système nerveux central ainsi que l'induction des arcs vertébraux et peut provoquer un certain nombre d'anomalies du développement. Ces malformations affectent généralement le neuropore crânial ou le caudal, donnant lieu, respectivement, à un défaut dans le système nerveux central au niveau des régions crâniale ou lombaire basse et sacrale.

Un défaut de fermeture du tube neural perturbe l'induction des arcs vertébraux sus-jacents et ceux-ci sont incapables de fusionner sur la ligne médiane dorsale pour circonscrire le canal vertébral. Le canal vertébral ouvert est connue sous le nom de **spina-bifida**. Dans certains de ces cas, le contenu du canal vertébral fait saillie dans un sac membraneux ou **cèle**, en continuité avec la peau environnante. Le fait que le spina-bifida ne soit pas rare dans la région lombaire basse ou sacrale haute suggère que la fermeture du neuropore ou la neurulation secondaire peuvent être impliquées dans l'étiologie de ces malformations.

Aux États-Unis, environ 2.500 enfants naissent, chaque année, avec de tels défauts. 1.500 foetus avortés sont atteints des mêmes malformations. Chaque année, dans le monde, il y a environ 400.000 naissances d'enfants avec spina-bifida.

Le spina-bifida et les défauts associés à la fermeture du neuropore rostral sont à l'origine d'une série de malformations

Les conséquences cliniques d'un défaut de fermeture du tube neural peuvent être d'une gravité moyenne ou être fatales. Dans les formes les moins sévères, l'arc verté-

bral d'une seule vertèbre n'est pas fusionné et le tube neural sous-jacent se différencie normalement et ne fait pas hernie hors du canal vertébral. Cet état, connu sous le nom de **spina-bifida occulta,** peut survenir à n'importe quel niveau de la colonne mais siège le plus souvent au niveau lombaire ou sacral. L'endroit de l'anomalie est fréquemment indiqué par une touffe de cheveux, un angiome, un naevus pigmenté ou une petite dépression de la peau (Fig. 4.18*A*). Le fait que le spina-bifida, au niveau L5 ou S1, soit commun chez les nouveau-nés et significativement plus rare chez les adultes suggère qu'il représente une variation normale dans le moment de la fusion de l'arc vertébral à ces niveaux. En outre, des études génétiques ont montré que les causes de cette malformation peuvent être différentes de celles des formes plus sévères, envisagées plus loin.

Dans les formes plus sévères, la dure-mère et l'arachnoïde émergent du canal vertébral au niveau atteint, réalisant un cas de **méningocèle** (voir Fig. 4.18*B*). Si, en plus des méninges, du tissu nerveux fait également hernie, on parle de **méningo-myélocèle** (Fig. 4.19 ; voir aussi 4.18 *C*).

Dans cette série, les défauts du tube neural ne sont pas nécessairement fatals ; mais, lorsqu'ils sont sévères, ils provoquent des troubles moteurs et mentaux qui entraînent des soins continus, durant toute la vie. Ainsi, par exemple, la moelle épinière et les nerfs spinaux engagés dans un méningo-myélocèle fonctionnent rarement normalement avec des dysfonctions des organes pelviens et des membres inférieurs. Si l'écoulement normal du liquide cérébro-spinal est interrompu, la malformation peut induire une augmentation de volume et de pression de celui-ci dans les ventricules cérébraux. Cet état, appelé hydrocéphalie (voir Fig. 13.10), peut actuellement être souvent traité par implantation d'un shunt artificiel.

Les accidents les plus graves dans le développement du tube neural sont ceux où il y a non seulement absence de fusion des plis neuraux mais également absence de différenciation, d'invagination et, finalement, de séparation d'avec l'ectoderme superficiel. L'absence totale de fermeture du tube neural est une anomalie appelée **craniorachischisis totalis** ; elle a été observée uniquement dans des embryons très peu développés ayant fait l'objet d'un avortement spontané. Si le défaut n'affecte que la partie crâniale du tube neural, l'anomalie, connue sous le nom d' **exencéphalie, anencéphalie** ou **cranioschisis**, aboutit au remplacement du cerveau par une masse de tissu nerveux indifférencié faisant saillie dorsalement (Fig. 4.20*A*). Les embryons anencéphales survivent très souvent jusqu'à la fin de la vie foetale ou jusqu'à terme mais, inévitablement, meurent dans les heures ou dans les jours qui suivent la naissance. Le défaut analogue, au niveau de la moelle épinière, le **rachischisis** ou **myéloschisis** n'est pas toujours fatal mais entraîne des problèmes cliniques très difficiles. L'absence de différenciation correcte du tube neural dans les régions occipitale et spinale haute constitue l'**inionschisis** (voir Fig. 4.20*B*). Étant donné que les organes des enfants anencéphales sont souvent normaux et sains, le recours à ces organes pour des transplantations a fréquemment été envisagé du fait du manque d'enfants donneurs. Beaucoup d'arguments pour ou contre une telle attitude ont été avancés ; de toute évidence, il y a répugnance à envisager de développer de tels programmes sur une grande échelle.

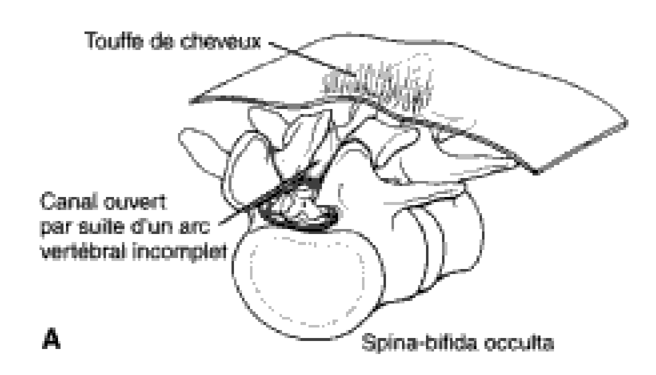
Les causes de la hernie de l'encéphale peuvent survenir dans un spectre d'anomalies sans rapport entre elles

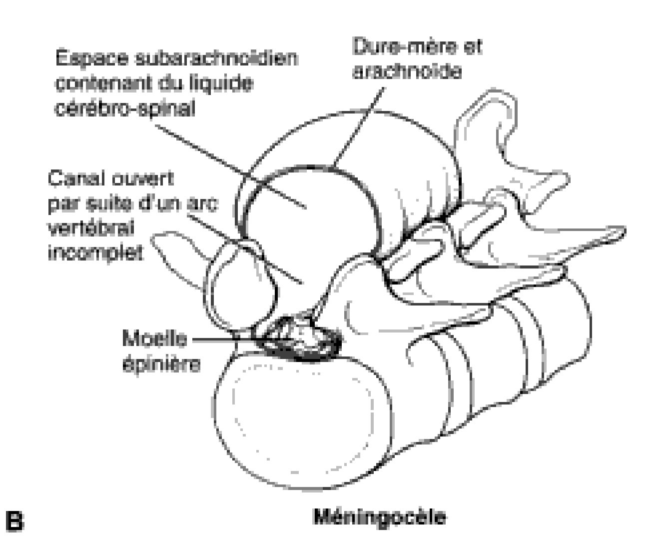
Dans un groupe varié d'anomalies où le tube neural ne se ferme pas, l'encéphale différencié et les méninges peuvent faire hernie à travers une absence d'ossification au niveau d'un endroit du crâne. Cette malformation est appelée **méningo-encéphalocèle**. Si une citerne ventriculaire sort du crâne avec du tissu nerveux et des méninges, on parle de **méningo-hydro-encéphalocèle** (Fig. 4.21).

Les causes d'absence de fermeture du tube neural sont variables et probablement multifactorielles

Les **anomalies du tube neural** n'ont pas simplement une origine génétique ou tératologique. Le caryotype apparaît habituellement normal quoique certains animaux mutants porteurs des mêmes troubles présentent des anomalies chromosomiques.

Une base génétique pour certaines anomalies du tube neural est postulée, en partie, par l'évidence que la fréquence du méningo-myélocèle paraît plus grande dans les fratries ou chez les individus d'une même parenté que chez les autres bien que les cas familiaux ne représentent que 3 % du total. D'autre part, la fréquence des défauts au niveau du tube neural est plus grande dans certaines populations et dans certains groupes raciaux que dans d'autres. Ainsi, par exemple, la fréquence de ces troubles est de l'ordre de 0,1 %, pour l'ensemble des États-Unis, mais de 0,035 % parmi les Afro-américains. À l'inverse, la fréquence, dans certaines régions de l'Inde et en Irlande, atteint 1,1 %. Une affec-





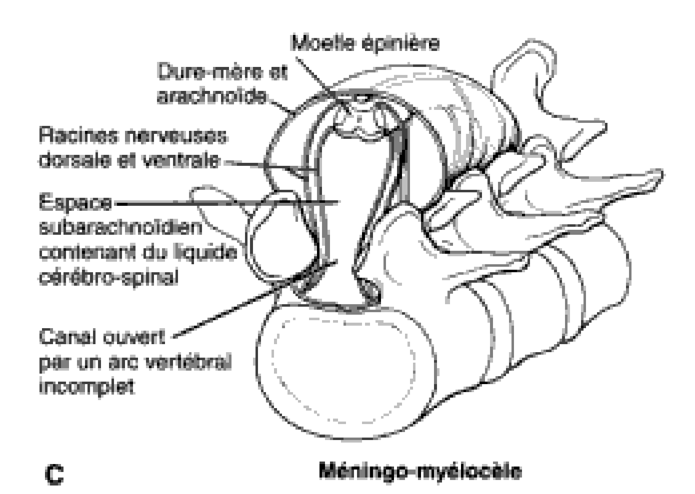


Fig. 4.18 *A*, Un spina-bifida occulta peut se limiter à une anomalie mineure de la formation de l'arc vertébral sans altération associée du tube neural. Cette situation se rencontre souvent dans la région sacrale moyenne et peut être soupçonnée par la présence, au-dessus de la vertèbre défectueuse, d'une petite dépression, d'une touffe de cheveux ou d'un naevus. Un développement défectueux des arcs vertébraux peut aboutir à la formation d'un kyste ou d'un cèle. Ce kyste est appelé méningocèle s'il ne comprend que la dure-mère et l'arachnoïde *(B)* ou un méningo-myélocèle, s'il contient les méninges, une partie de la moelle épinière et des nerfs spinaux *(C)*. CSF = liquide cérébro-spinal.



Fig. 4.19 Méningo-myélocèle chez un nouveau-né. La moelle épinière fait saillie, dans la région lombaire, à travers un sac (cèle) transparent de méninge. (Photographie aimablement offerte par le Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio.)

tion rare, appelée **syndrome de Meckel**, héréditaire et autosomique récessive, peut comporter un craniorachischisis (voir Fig. 12.29) alors que le **syndrome** autosomique dominant appelé **brachydactylie** peut également s'accompagner d'exencéphalie. En outre, le spectre de malformations, à caractère autosomique dominant, appelé **syndrome de Waardenburg**, dans lequel le spina-bifida se rencontre parfois, peut être la conséquence de l'existence de mutations au niveau du gène *Pax-3* ; celui-ci pourrait aussi être à la base des anomalies du tube neural rencontrées chez les souris mutantes **tachetées** (voir la section des principes expérimentaux). D'autres formes du syndrome de Waardenburg peuvent être induites par des mutations au niveau d'un facteur de transcription d'une microphtalmie (MiTF), par mutations de l'endothéline-3 ou d'un de ses récepteurs ou par mutation du facteur de transcription SRY, SOX 10 (voir la section des principes expérimentaux du Ch. 5). En outre, une mutation au niveau des constituants cytosquelettiques aussi bien que des facteurs de la voie signalisatrice sonic hedgehog ont été impliqués dans le développement du spina-bifida.

Des substances tératogènes, qui induisent des anomalies au niveau du tube neural, ont été identifiées





Fig. 4.20 Anomalies consécutives à un défaut de neurulation. Bien que les plis neuraux peuvent présenter un défaut d'invagination dans n'importe quelle région, il s'agit, le plus fréquemment, du neuropore crânial, créant les conditions d'apparition d'un cranioschisis ou d'une anencéphalie *(A)*. Des régions plus caudales du tube neural peuvent parfois présenter un défaut de développement ou de différenciation comme c'est le cas de l'inioschisis *(B)*. (Photographies aimablement offertes par le Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio.)

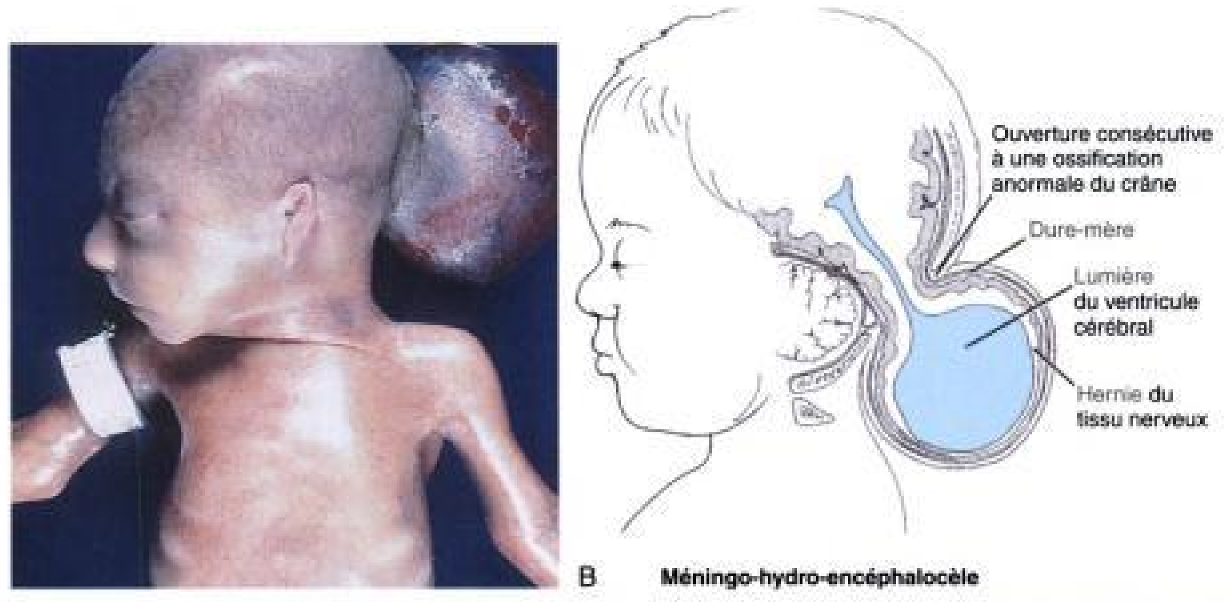


Fig. 4.21 *A, B,* Méningo-hydro-encéphalocèle. Cette anomalie peut se constituer par suite d'une ossification défectueuse de l'os occipital et n'est probablement pas la conséquence d'un défaut de fermeture du tube neural. (*A,* aimablement offerte par le Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio.)

chez l'homme et chez l'animal d'expérience, donnant ainsi à penser qu'une fraction de ces mêmes défauts, rencontrés chez l'homme, pourrait être induite par des toxines de l'environnement ou par des facteurs nutritionnels. Par exemple, des études réalisées chez l'animal d'expérience ont permis d'identifier de nombreux tératogènes capables d'induire des anomalies du tube neural. Parmi ces agents, il faut signaler l'acide rétinoïque, l'insuline, des taux élevés de glucose dans le plasma sanguin et le bleu trypan. Les facteurs impliqués chez l'homme, dans l'induction des défauts au niveau du tube neural, comprennent **l'acide valproïque**, le **diabète maternel** et **l'hyperthermie**. Il a été suggéré que l'acide valproïque peut interférer dans le métabolisme du folate et il a été montré que l'apport de 0,4 mg d'**acide folique** par jour, pendant la grossesse, réduit significativement le risque de spina-bifida même chez les mères qui, auparavant, avaient eu des enfants atteints de malformations du tube neural. En effet, il y a maintenant des évidences qui suggèrent que dans les familles avec des spina-bifida dans leur descendance, il y des mutations des gènes qui contrôlent le métabolisme du folate et de la vitamine B_{12} (cobalamine). Ces mutations concernent la 5, 10 méthyltétrahydrofolate réductase (MTHFR) ou de la méthionine synthase réductase (MTRR). Le risque de spina-bifiba serait particulièrement élevé chez les mères porteuses des génotypes mutants homozygotes MTHFR et MTRR.

Principes expérimentaux

SEGMENTATION DU MÉSODERME PARA-AXIAL

La segmentation coordonnée et contrôlée du mésoderme para-axial produit des nombres spécifiques de paires de somites

Les cellules qui s'invaginent à travers la ligne primitive de l'homme réagissent avec le mésoderme para-axial préalablement formé et qui se segmente ensuite en somitomères. Tous, à l'exception des sept les plus crâniaux se différencient en somites, à l'origine du caractère segmentaire apparent du tronc en développement. L'initiation de ce processus de **somitogenèse,** chez les mammifères, semble requérir l'action des **fibroblast growth factors** et d'une protéine sécrétée, **Wnt-3a,** qui associe la surface cellulaire à la matrice extracellulaire. Cependant, la coordination de ce mécanisme de segmentation nécessite, apparemment, l'activité du gène mammalien *notch-1*, homologue du gène*Notch* de la Drosophile. *Notch-1* est exprimé initialement dans le

mésoderme para-axial présomitique et son rôle dans la segmentation de ce mésoderme a été déduit de son comportement chez les souris knock-out pour le gène *Notch-1*. Chez ces mutants, la segmentation est retardée ou inégale et non coordonnée d'un côté à l'autre de l'embryon. Étant donné que le gène *Notch-1* encode un récepteur transmembranaire impliqué dans la cohésion intercellulaire, il peut contrôler celles nécessaires au maintien de l'intégrité du somite lui-même tout en permettant la dissociation des cellules aux confins de celui-ci. D'autres gènes régulateurs, comme *Pax-3*, *Pax-7* et *Pax-1*, sont également exprimés dans le mésoderme présomitique ou au niveau des bords du somite mais, leur rôle exact dans la segmentation de ce dernier n'est pas clair (voir plus loin).

Les somites produisent des vertèbres, caractéristiques et spécifiques des régions et des segments du tronc

Bien que la production de somites soit morphologiquement identique tout au long du tronc, ils se distinguent les uns des autres en formant des structures caractéristiques d'une région particulière du corps. En outre, le développement d'une vertèbre spécifique semble en rapport avec son précurseur somitique particulier. La transplantation des somites dans une autre région est suivie de la formation de vertèbres propres au territoire d'origine. Les somites thoraciques transplantés dans la région lombaire, par exemple, est suivie du développement de vertèbres thoraciques typiques et de côtes dans le site lombaire. Il a été suggéré, sur base d'expériences de ce type, que les somites ont acquis leur spécificité au cours des premiers stades de la segmentation.

Comme souligné dans la section descriptive du présent chapitre, un nombre spécifique de somites cervicaux, thoraciques, lombaires, sacraux et coccygiens sont formés dans l'embryon humain. Cependant, des variations significatives dans le nombre de somites et de vertèbres existent parmi les différents vertébrés. Par exemple, le nombre des vertèbres cervicales des amphibiens est uniquement de 3 ou 4, alors qu'il est de 17, chez les oies. La souris et la girafe ont le même nombre de vertèbres cervicales (sept) que l'homme mais, la souris a 13 (et non pas 12) vertèbres thoraciques, 6 (et non pas 5) vertèbres lombaires et 4 (et non pas 5) vertèbres sacrales. Les serpents ont, évidemment, des centaines de vertèbres. Quels facteurs sont à la base des différences régionales des vertèbres et comment le nombre de vertèbres par régions est-il déterminé ?

Les territoires de l'expression des gènes *Hox* contrôlent la spécification régionale des vertèbres

Il est intéressant de noter que l'expression la plus crâniale des gènes *Hox* des vertébrés, comme le montre l'hybridation in situ ou l'usage du gène *Lacz* se produit aux limites approximatives entre les somites (Fig. 4.22). Cet arrangement résulte de combinaisons uniques dans l'expression des gènes *Hox* à pratiquement chaque segment du tronc ; cette organisation est en accord avec un modèle *Home* de la segmentation des arthropodes, formulé par Edward Lewis, qui stipule que les gènes homéotiques peuvent spécifier la diversité des segments par un **code combinatoire.** Est-il possible que les gènes *Hox* des vertébrés, l'homme y compris, contrôlent également la différenciation des somites par un mécanisme similaire à celui par lequel les gènes *Home* de la *Drosophile* déterminent les différents segments du corps de celle-ci ?

Les altérations de l'expression des gènes *Hox* entrainent des transformations homéotiques des segments vertébraux

Des mutations des gènes *Hox* normalement exprimés au niveau du tronc, entraînant une « perte de fonction » ou un « gain de fonction », ont des conséquences curieuses au niveau de l'identité des segments squelettiques de la souris. Par exemple, la mutation nulle de *Hoxc-8* aboutit à la transformation de la première vertèbre lombaire en une 14e vertèbre thoracique, munie de côtes (Fig. 4.23). De plus, la huitième côte, pas la septième, est maintenant la dernière à s'attacher directement au sternum et ce dernier développe également un centre d'ossification supplémentaire ou sternèbre. D'autres transformations plus subtiles des segments vertébraux et des côtes surviennent entre T7 et T13 (le domaine d'expression de *Hoxc-8*) et, en général, la perte de fonction du gène *Hoxc-8* entraîne la transformation de ces segments en structures adjacentes, plus crâniales (voir Fig. 4.23). Par conséquent, la mutation nulle de *Hoxc-8* « **crânialise** » les segments somitiques du tronc. De même, la mutation nulle, avec perte de fonction, de *Hoxa-4* a pour conséquence de crânialiser la troisième vertèbre cervicale, qui développe un petit processus dorsal normalement associé à la seconde vertèbre cervicale. En outre, le développement d'une petite paire de rudiments de

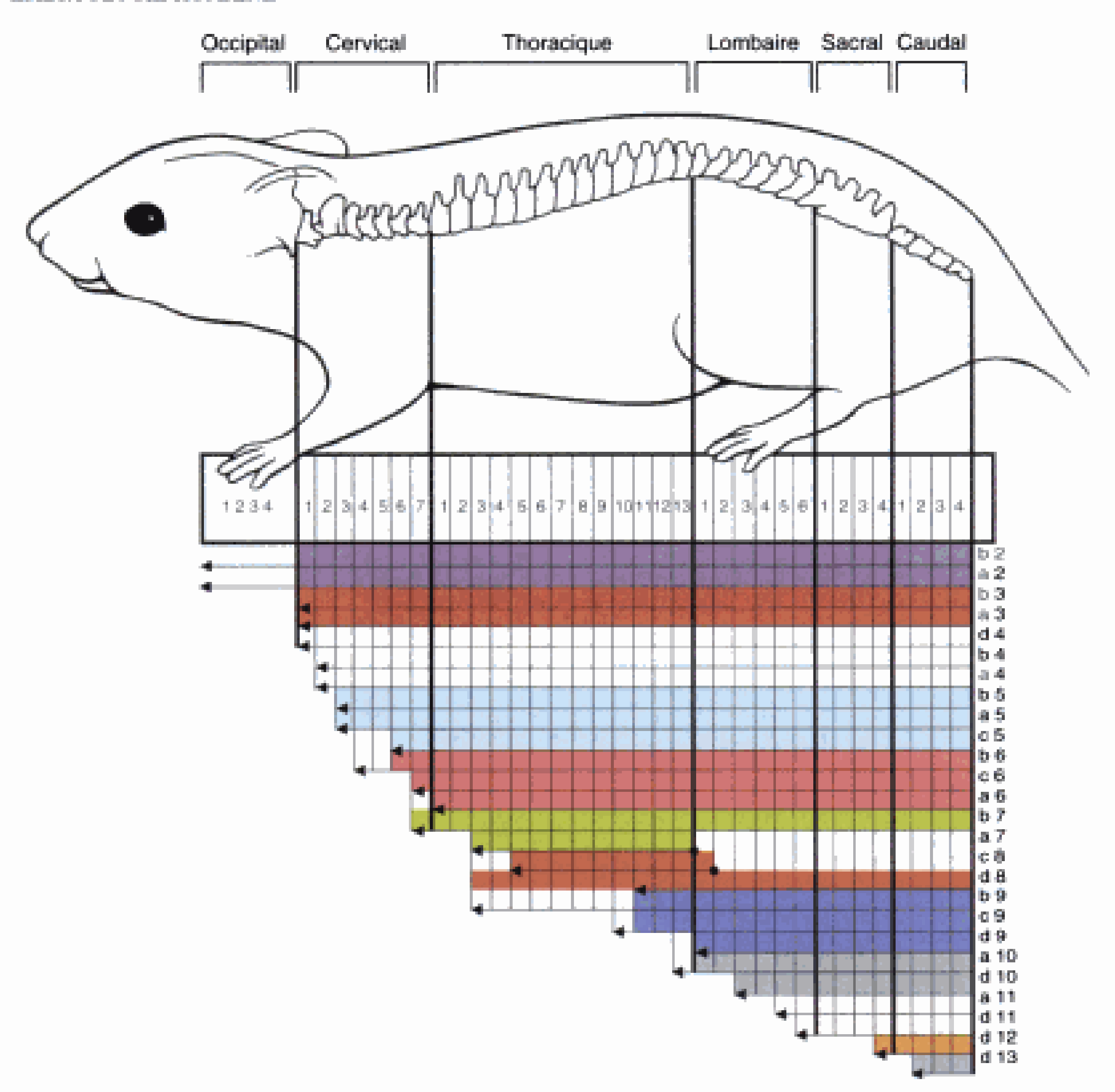


Fig. 4.22 Limites crâniales de l'expression des gènes *Hox* chez les souris, avec, en parallèle, leurs séquences sur les chromosomes et leur sensibilité à l'acide rétinoïque (voir aussi Fig. 3.17). La distribution qui en résulte crée des codes combinatoires spécifiques qui déterminent le développement des somites individuels ou de petits groupes de somites adjacents. Il n'est cependant pas possible de préciser si les limites de l'expression crâniale concernent les somites ou les moitiés, crâniale et caudale, des sclérotomes (prévertèbres) ou les deux, à différents moments. (De Hunt P, Krumlauf R. 1992. *Hox* codes and positional specification in vertebrate embryonic axes. Annu Rev Cell Biol 8 : 227.)

côtes qui, normalement, prend place sur la septième vertèbre cervicale est supprimé, transformant celle-ci en une autre, plus proche de la sixième.

Une mutation transgénique, avec gain de fonction, de *Hoxa-7* a les effets inverses. Normalement, la limite crâniale d'influence de *Hoxa-7* correspond à la troisième vertèbre thoracique ; mais, avec le gain de fonction obtenu par mutation, *Hoxa-7* est exprimé de manière ectopique, dans des régions plus crâniales. Chez ces animaux, le développement des vertèbres est « **caudalisé** » de sorte que l'atlas (première vertèbre cervicale) qui, dans les conditions normales, est dépourvu de corps en possède maintenant un, comme la seconde vertèbre cervicale. L'axis (seconde vertèbre cervicale) qui, normalement, possède un processus odontoïde (dent) en est dépourvu et présente une morphologie plus proche de la troisième vertèbre cervicale. En outre, un corps vertébral cervical supplémentaire apparaît dans une région juste crâniale à l'atlas. Cette vertèbre **atavique**, qui se forme habituellement chez quelques reptiles, est appelée **pro-atlas**. Chez les mammifères, les seuls rudiments osseux de pro-atlas se trouvent à la base de l'os occipital (base du crâne) et au sommet de la dent de l'axis (voir Fig. 4.23). Des évidences suggèrent que les gènes *Hox* ne



Type sauvage — Mutation nulle de *Hoxc-8* — Mutation nulle de *Hoxa-4* — Gain de fonction mutation de *Hoxa-7*

A B C D — Proatlas — Vertèbre transformée

Fig. 4.23 Transformation homéotique des segments vertébraux dans les pertes ou gains de fonction des gènes *Hox* chez les souris. Les mutations nulles de *Hox-8* (comparez *B* avec *A*) et *Hoxa-4* (comparez *C* avec *A*) crânialisent les vertèbres dans leurs domaines normaux d'expression. Un gain de fonction, par mutation de *Hoxa-7* caudalise les vertèbres en dehors de leur domaine normal d'expression (comparez *D* avec *A*). (Modifié d'après Conlon RA. 1995. Retinoic acid and pattern formation in vertebrates. TIG 11 : 314.)

contrôlent pas toujours l'identité des segments ; des changements dans la prolifération des populations cellulaires pourraient plutôt expliquer les modifications de forme. Cette controverse fait toujours l'objet de recherches intenses.

Les désorganisations de l'activité de l'acide rétinoïque produisent également des transformations homéotiques des segments vertébraux

Bien qu'il soit possible que la spécification régionale et segmentaire des vertèbres soit la conséquence de l'expression combinatoire des gènes *Hox*, les facteurs initialement responsables de l'expression de l'établissement de la limite crâniale de l'action de ces gènes est toujours mal comprise. Certaines études ont, néanmoins, impliqué dans ce processus un gradient **d'acide rétinoïque (AR)** le long de l'axe longitudinal du tronc. Premièrement, il est connu que les gènes *Hox* exprimés les plus crânialement sont également les plus sensibles à l'induction d'AR (voir Fig. 3.17). En outre, il a été suggéré que la ligne primitive pourrait être la source du gradient d'AR dans les embryons normaux de vertébrés. Il est dès lors intéressant de remarquer que le knock-out transgénique de deux ou trois membres de la famille des **récepteurs d'acide rétinoïque** entraîne une **crânialisation** des segments vertébraux. Cet effet est similaire à celui observé dans les mutations homéotiques nulles des gènes *Hoxc-8* et

Hoxc-4 décrit ci-dessus. Inversement, l'**application ectopique en excès d'acide rétinoïque** entraîne une **caudalisation** des segments vertébraux similaire à celle observée après la mutation « gain de fonction »de *Hoxa-7* (voir Fig. 4.23).

Le mécanisme par lequel l'identité segmentaire est établie chez les vertébrés est, sans aucun doute, bien plus compliqué que ce que cette brève discussion laisse supposer. Par exemple, à l'inverse des mutations *Hox* avec perte de fonction, discutée ci-dessus, celle induite au niveau de *Hoxa-6* entraîne la caudalisation de la septième vertèbre cervicale, indiquée par le développement d'une côte. Quelques autres knock-out de gènes *Hox* sont suivis d'une crânialisation d'une région et de la caudalisation d'une autre (comme les gènes *Hox 11* discutés dans la section des principes expérimentaux du Ch. 11). Par conséquent, quoique l'AR et les gènes *Hox* semblent jouer un rôle dans la spécification crânio-caudale des vertèbres, ils peuvent uniquement établir le schéma général de la spécification régionale. D'autres facteurs, comme les gènes interrupteurs, peuvent peaufiner la régulation de la différenciation segmentaire.

Mécanismes inducteurs de la formation du tube neural et de la différenciation des somites

La notochorde et le tube neural induisent le développement des sclérotomes. Comme indiqué dans la partie descriptive du présent chapitre, très tôt après leur mise en place, les somites se divisent en sous-unités. En premier lieu, ils donnent un dermatomyotome, dorso-latéral, et un sclérotome, ventro-médial (voir Fig. 4.1). Ensuite, les sclérotomes se partagent pour se recombiner et former les vertèbres ainsi que les disques intervertébraux (voir l'embryologie descriptive du présent chapitre). Les dermatomyotomes donnent un dermatome, qui contribue à la formation du derme, et un myotome, à l'origine de la musculature du tronc (voir Fig. 4.6).

Il apparaît maintenant que la segmentation et la différenciation de ces sous-unités somitiques se trouvent sous le contrôle de gènes régulateurs et de facteurs de croissance qui agissent à travers des **mécanismes inducteurs** spécifiques. L'**induction** se définit comme la stimulation de la différenciation d'un groupe de cellules (**tissu répondeur**), dans une voie spécifique donnée, sous l'effet d'une population cellulaire voisine (**tissu inducteur**). Typiquement, le tissu inducteur produit une **substance inductrice**, qui peut nécessiter le contact cellulaire direct pour produire son effet sur le tissu répondeur, ou qui peut diffuser et agir sur des distances courtes ou des espaces entre tissu inducteur et tissu répondeur.

En effet, bien que les somites contiennent une information positionnelle ou régionale avant leur différenciation en sclérotomes et dermatomyotomes, les cellules contenues dans les somites néoformés ne sont pas spécifiquement déterminées à entrer dans aucune lignée spécifique. La différenciation des sous-régions somitiques semble requérir des signaux des tissus adjacents. Par exemple, si la notochorde ou le plancher du tube neural (voir plus loin) est greffée dans un embryon hôte, au côté latéral d'un somite, le dermatomyotome ne se développe pas et, à la place, cette région somitique latérale donne naissance à un sclérotome. Inversement, lorsque des régions de la notochorde sont réséquées expérimentalement, l'entièreté des somites de ces territoires se développe exclusivement en dermatomyotomes. Un défaut similaire dans la formation des sclérotomes se produit chez la souris mutante avec altération du développement de la notochorde (comme dans les souris **Danforth à queue courte, tronquée ou à longue queue**). De même, lorsque des parties ventro-médiales des somites sont transplantées dans des régions plus dorso-latérales, elles se développent en dermatomyotomes plutôt qu'en sclérotomes. En outre, en réalisant ces expériences à différents stades du mésoderme para-axial et du développement somitique, il a été montré que la reprogrammation du mésoderme somitique est uniquement possible au stade précoce de son développement. Avec l'âge des somites, le développement des sous-régions somitiques devient rapidement irréversible.

Le premier signal responsable de l'induction d'un sclérotome semble être l'homologue chez les vertébrés, du gène hedgehog de la *Drosophile*, un petit peptide appelé **sonic hedgehog (Shh)**. Des études d'hybridation in situ ont montré que l'ARNm de ce peptide est fortement exprimé dans les cellules de la notochorde et dans le plancher du tube neural, alors que des études immunohistochimiques montrent que la protéine Shh est également synthétisée dans ces cellules au cours de la période de la différenciation somitique (Fig. 4.24 et 4.25). Il est également probable que le facteur de transcription **winged-helix**, **HNF-3 β** joue un rôle pivot dans l'activation du gène Shh dans la notochorde et dans le plancher du tube neural.

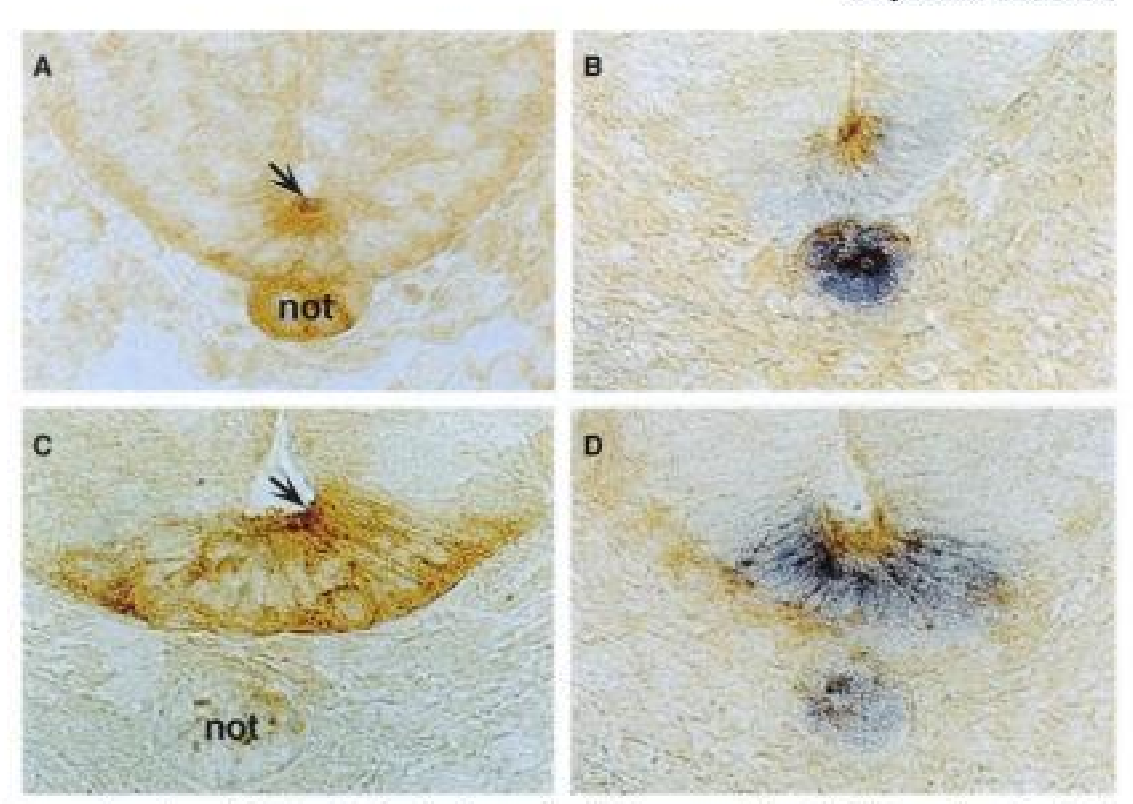


Fig. 4.24 Expression précoce de l'ARNm de Shh, dans la notochorde à 9 jours après le coït, indiquée par la coloration bleue dans la technique d'hybridation in situ *B*, alors l'immunocytochimie (coloration brune peu prononcée) montre les peptides Shh dans la notochorde et la lame du plancher du tube neural (*A*, *B*). A un stade plus tardif (9.5 jours), la lame du plancher transcrit également l'ARNm de Shh (*D*) et exprime les peptides Shh (*C*, *D*). (Modifié d'après Marti E, Takada R, Bumcrot DA, et al. 1995. Distribution of sonic hedgehog peptides in the developing chick and mouse embryo. Development 121 : 2537.)

L'essai de différenciation in vitro du mésoderme somitique apprend aussi que la protéine Shh peut induire le développement d'un sclérotome à partir du mésoderme para-axial sur des distances assez longues. Lorsque le mésoderme présomitique est cultivé seul ou en présence de fragments explantés du tube neural ventral (comprenant le plancher), de notochorde, du tube neural ou de l'ectoderme de surface, seules la notochorde et la lame ventrale du tube neural sont capables d'induire l'expression des gènes spécifiques des marqueurs des sclérotomes (le facteur de transcription basic helix-loop-helix, le M-twist, et la boîte paire contenant le facteur de transcription, *Pax-1*). En outre, ces tissus induits peuvent exercer leurs effets même lorsqu'ils sont placés à 0,2 mm du tissu répondeur. Ces expériences montrent également que ce mécanisme inducteur est assuré par un fragment diffusible de la protéine Shh, plus spécifiquement, son fragment N-terminal.

Il a été démontré que d'autres gènes régulateurs ont également un rôle clef à jouer dans le développement des sclérotomes. Par exemple, celui des arcs vertébraux dorsaux requiert l'induction de l'expression des gènes homéobox ***Msh*** et ***Pax-1*** spécifiquement nécessaire au développement des corps vertébraux et des disques intervertébraux (voir Fig. 4.25 et plus loin également).

Le tube neural dorsal et l'ectoderme de surface induisent le dermatomyotome. D'une manière qui n'est pas surprenante, les tissus responsables en premier lieu de l'induction des dermatomyotomes sont ceux qui se forment dans le voisinage de la région dorso-latérale du somite ; il s'agit de l'ectoderme de surface et de la partie dorsale du tube neural. Cependant, à l'inverse de l'induction du sclérotome, celle du dermatomyotome demande une association plus étroite entre le mésoderme para-axial (tissu répondeur) et l'ectoderme de surface avec la partie

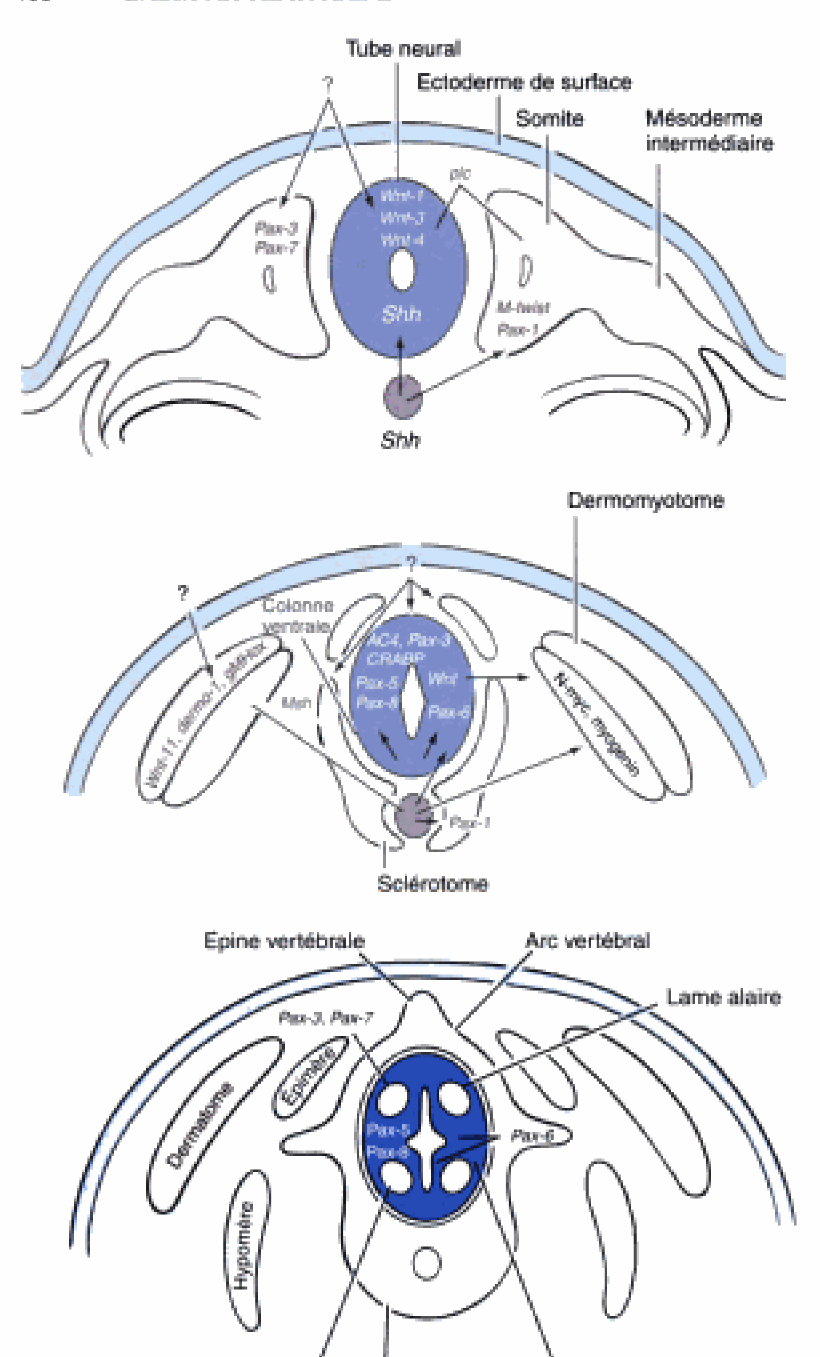


Fig. 4.25 Interactions inductives entre la notochorde, le tube neural, les somites et l'ectoderme de surface au cours de la formation des vertèbres et du développement de la moelle épinière, de la musculature du tronc ainsi que du derme.

dorsale du tube neural (tissus inducteurs). Dans ce système, le signal inducteur a été identifié comme des protéines de la matrice extracellulaire associées à la surface cellulaire, encodé par des membres de la **famille des gènes *Wnt*** (voir Fig. 4.25). Les isoformes *Wnt-1*, *Wnt-3* et *Wnt-4* sont non seulement exprimées dans la partie dorsale du tube neural au cours de la période d'induction du dermatomyotome, du myotome et du dermatome mais aussi l'application exogène de Shh et de *Wnt-1* ou*Wnt-3* est suffisante pour induire l'expression de marqueurs spécifiques de muscles tels ***N-myc*** et la **myogénine** dans les myotomes (voir Fig. 4.25). D'autre part, des inducteurs spécifiques des marqueurs spécifiques des dermatomes n'ont pas été identifiés mais semblent produits par l'ectoderme de surface. D'autres marqueurs spécifiques des derma-

tomes, notamment **Wnt-11**, et le facteur de transcription basic helix-loop-helix **dermo-1** sont également induits pendant la période de formation des dermatomes (voir Fig. 4.25).

La différenciation des dermatomyotomes demande aussi un signal inducteur Shh émis par la notochorde et le tube neural ventral. Une interaction à long terme avec Shh est nécessaire pour la différenciation des sclérotomes par la notochorde ou le plancher du tube neural. Shh semble cependant devoir agir uniquement de façon brève sur la région dorso-latérale du somite, aux premiers stades de la différenciation du dermatomyotome, apparemment pour induire leur **compétence** à répondre aux signaux inducteurs de l'ectoderme de surface. Par conséquent, la différenciation dorso-ventrale du somite semble requérir l'**interaction synergique** entre les facteurs de croissance dorsaux et ventraux (voir Fig. 4.25).

Différenciation dorso-ventrale du tube neural : Les tissus inducteurs peuvent également se comporter comme des tissus répondeurs. Bien qu'il soit évident que la notochorde et le plancher du tube neural jouent un rôle dans l'induction des sclérotomes, des expériences réalisées à l'aide d'embryons d'oiseaux ont montré que la notochorde est également un inducteur du plancher du tube neural. En outre, ces expériences impliquent que l'induction nécessite un contact direct et prolongé entre la notochorde et le plancher du tube neural. Des études similaires ont montré aussi que le tissu du plancher en voie de différenciation est lui-même inducteur du plancher (**self-induction**). Ceci peut s'expliquer par le fait que l'activité inductrice de la notochorde est sous la dépendance de Shh, qui induit ce même facteur dans le plancher avec des protéines spécifiques de ce plancher, comme FP1, FP2 et SC1 (voir Fig. 4.25).

Inversement, des expériences de greffe établissent que la notochorde et/ou le plancher peuvent induire la formation de neurones moteurs caractéristiques du tube neural ventral, même lorsque ces tissus sont greffés dans les régions latérale et dorsale de la moelle épinière présomptive. L'induction de marqueurs ventraux, dans ces localisations ectopiques, s'accompagne d'une réduction de la production des marqueurs typiques de la région dorsale de la moelle épinière, y compris de l'antigène AC4, marqueur des cellules de la crête neurale, et de la protéine qui s'unit à l'acide rétinoïque (CRABP), normalement localisée dans les interneurones de la moelle épinière. Inversement, seuls des marqueurs du tube neural dorsal sont exprimés dans celui-ci lorsque la notochorde et le plancher du tube neural sont extirpés expérimentalement de l'embryon en développement. Finalement, l'évidence que Shh est le principal médiateur de la différenciation du tube neural ventral est fortement soutenue par des études montrant que Shh purifiée est par elle-même capable d'induire le développement de neurones moteurs en culture de tissus. Bien que la différenciation des neurones, dans le tube neural dorsal, puisse s'opérer sous contrôle indépendant, les expériences dont il a été question ci-dessus supportent l'idée qu'un gradient ventro-dorsal de Shh, généré par la notochorde et le plancher, peut jouer un rôle pivot dans la différenciation ventro-dorsale du tube neural.

Les gènes *Pax* sont exprimés dans le tube neural et dans le sclérotome. Neuf gènes *Pax* différents, *Pax-1* à *Pax-9*, ont été identifiés et tous semblent jouer le rôle de facteurs de transcription, capables de s'attacher à des séquences spécifiques d'ADN. Tous ces gènes contiennent une paire spécialisée d'un domaine; certains contiennent l'homéodomaine et d'autres, uniquement celui de la première hélice. Ils sont tous en rapport avec les **gènes de la segmentation** de la *Drosophile* (voir section des principes expérimentaux du Ch. 3).

Les schémas d'expression des gènes *Pax* sont compatibles avec leurs rôles possibles dans la spécification des différentes régions du système nerveux central et des somites. Au cours de l'induction du tube neural, par exemple, *Pax-3* et *Pax-7* sont exprimés uniquement dans la région dorsale du tube, au niveau des colonnes alaires (sensitives), du toit, ainsi que dans les dérivés de la crête neurale. *Pax-6* est localisé dans la zone ventriculaire des régions basale et intermédiaire du tube neural et *Pax-5*, de même que *Pax-8*, sont exprimés dans les colonnes grises longitudinales intermédiaires. Comme noté plus haut, des régions spécifiques des somites expriment également des gènes *Pax* spécifiques. La notochorde et/ou le plancher ou Shh elle-même induisent l'expression de *Pax-1* dans la région ventro-médiale du somite, les sclérotomes présomptifs, alors que l'induction de l'ectoderme superficiel dépend de la restriction éventuelle de l'expression de *Pax-3* et *Pax-7*, dans la région dorso-latérale du somite (voir Fig. 4.25).

Des mutations du gène *Pax* semblent souligner quelques anomalies du squelette axial mammalien et du tube neural. Plusieurs mutations bien définies du gène *Pax* ont maintenant été mises en corrélation avec des anomalies des corps vertébraux, des disques intervertébraux, du spina-bifida ou de l'exencéphalie. Plusieurs souris mutantes, **ondulées**, par exemple, qui font état d'un spectre d'anomalies de la formation des corps vertébraux et des disques intervertébraux se sont avérées porteuses de mutations de

leurs loci *Pax-1*. Cependant, les arcs des vertèbres qui proviennent d'une région du sclérotome où le gène *Pax-1* ne s'est pas exprimé sont normaux chez ces mutants.

Des souris mutantes **tachetées** présentent du spina-bifida et de l'exencéphalie, un spectre d'anomalies décrites dans les applications cliniques de ce chapitre ; elles ont également des anomalies de la migration et de la différenciation des cellules de la crête neurale. Par conséquent, les tissus dont les précurseurs embryonnaires expriment normalement *Pax-3* paraissent affectés spécifiquement. En effet, ces animaux recèlent des mutations de *Pax-3*, y compris celles des sites de raccord, des délétions chromosomiques et des substitutions d'acides aminés.

Plus récemment, il a pu être établi que certains humains diagnostiqués avec des troubles de la migration des cellules de la crête neurale et présentant des anomalies du développement caractéristiques de la souris tachetée possédaient également des mutations de *Pax-3*. Cette affection autosomique dominante est appelée **syndrome de Waardenburg type 1** (voir section des applications cliniques des Ch. 4 et 5). Cependant, bien que des mutations de *Pax-3* aient été citées comme cause de spina-bifida chez certains patients atteints d'un syndrome de Waardenburg, il a été difficile d'établir un lien entre la famille des **syndromes avec défaut du tube neural** et le gène *Pax-3*, suggérant que celui-ci n'est pas majeur dans l'origine de tels troubles chez l'homme. Le rôle d'autres gènes, dans l'origine des troubles du développement du tube neural chez la souris, en ce compris celui de l'encéphale ouvert (*opb*) et *ptc* avec leur régulation métabolique et génétique et leurs interactions, sont actuellement au centre d'intérêt considérable.

Un homologue du gène de la polarité segmentaire de la *Drosophile* est impliqué dans la régulation du signal Shh dans le développement des vertèbres et du tube neural. Des études d'hybridation in situ ont montré que l'ARNm encodant le gène *ptc* de la souris, homologue du gène de la polarité segmentaire de la *Drosophile* est exprimé dans le tube neural ventral et dans le sclérotome ventro-médial, en conjonction avec l'expression de Shh dans la notochorde. La probabilité que Shh induise *ptc*, directement ou indirectement, chez les souris découle de l'induction d'ARNm de *ptc* dans le tube neural dorsal lorsque Shh est exprimé de manière ectopique dans les cellules voisines et que l'induction de *ptc* dans la région crâniale des bourgeons de membres de la souris Strong luxoïde, dans la région d'une zone d'activité polarisante exprimant Shh (voir la section des principes expérimentaux du Ch. 11). Des études chez la *Drosophile* et les cas cliniques humains supportent l'idée que les fonctions normales de *ptc* contrecarrent les effets inducteurs de Shh sur d'autres gènes en aval, comme *Wnt-1*, et leTGF-β, en réprimant leur expression.

Chez l'hommes, des mutations de PTCH donnent du spina-bifida. L'ARNm encodant *ptc*, chez la souris, est exprimé dans les follicules pileux des cheveux et des favoris, dans les arcs pharyngiens, la langue et les bourgeons dentaires. La vraisemblance que ces tissus utilisent la voie signalisatrice Shh-> est également supportée par le spectre de malformations exprimé chez les humains avec des mutations de l'homologue PTCH. Les mutations de celui-ci donnent le syndrome de Gorlin (syndrome du carcinome basocellulaire pigmenté), au niveau du chromosome 9q22.3. Ce syndrome est autosomique dominant ; il survient une fois sur 100.000 et se caractérise par du spina-bifida, des côtes bifides, de la polydactylie et de la syndactylie (voir Ch. 11), des kystes odontogéniques, des anomalies crâniofaciales et du cerveau, un excès de croissance généralisé ainsi qu'une prédisposition à développer une variété de cancers, notamment le carcinome basocellulaire, le médulloblastome, le fibrome de l'ovaire, des méningiomes et d'autres (voir Ch. 14 pour la discussion concernant ce sujet). PTCH peut également se caractériser comme un gène suppresseur de tumeur humaine (voir discussion dans le Ch. 14), comme le DPC4 dans la famille de gènes MAD (Ch. 3) et WT-1 (Ch. 10).

LECTURES CONSEILLÉES

Embryologie descriptive

Bronner-Fraser M. 1982. Distribution of latex beads and retinal pigment epithelial cells along the ventral neural crest pathway. Dev Biol 91 : 50

Christ B, Jacob M, Jacob HJ. 1983. On the origin and development of the ventrolateral abdominal muscles in the avian embryo. Anat Embryol 166 : 87

Christ B, Ordahl CP. 1995. Early stages of chick somite formation. Anat Embryol 191 : 381

Grasser RF. 1979. Evidence that sclerodermal cells do not migrate medially during normal embryonic development in the rat. Am J Anat 154 : 509

Jacobson A. 1988. Somitomeres : mesodermal segments

of vertebrate embryos. Development 104 : 209
Jacobson A, Tam PPL. 1982. Cephalic neurulation in the mouse embryo analyzed by SEM and morphometry. Anat Rec 203 : 375
Karfunkel P. 1974. Mechanisms of neural tube formation. Int Rev Cytol 38 : 245
Lash JW, Ostrovsky D. 1986. On the formation of somites. p. 547. *In* Browder LW (ed) : Developmental Biology. A Comprehensive synthesis. Vol. 2. The Cellular Basis of Morphogenesis. Plenum Press, New York
Le Douarin NM. 1980. The ontogeny of the neural crest in avian embryo chimeras. Nature 286 : 663
Meier S. 1984. Somite formation and its relationship to metameric patterning of the mesoderm. Cell Differ 14 : 235
Morriss-Kay GM. 1981. Growth and development of pattern in the cranial neural epithelium of rat embryos during neurulation. J Embryol Exp Morphol 65 : 225
Müller F, O'Rahilly R. 1980. The early development of the nervous system in staged insectivore and primate embryos. J Comp Neurol 193 : 741
Müller F, O'Rahilly R. 1987. The development of the human brain, the closure of cranial neuropore, and the beginning of secondary neurulation at stage 12. Anat Embryol 176 : 413
Noden DM. 1980. The migration and cytodifferentiation of cranial neural crest cells. p. 3. *In* Pratt RM, Christiansen RL (eds) : Current Research Trends in Prenatal Craniofacial Development. Elsevier/North Holland, New York
O'Rahilly R, Müller F. 1986. The meninges in human development. J Neuropathol Exp Neurol 45 : 588
O'Rahilly R, Müller F. 1989. Bidirectional closure of the rostral neuropore. Am J Anat 184 : 259
Robinson V, Smith A, Flenniken AM, Wilkinson DG. 1997. Roles of Eph receptors and ephrins in neural crest pathfinding. Cell Tissue Res 290 : 265
Sanes JR. 1983. Roles of extracellular matrix in neural development. Annu Rev Physiol 45 : 581
Schoenwolf G. 1984. Histological and ultrastructural studies of secondary neurulation in mouse embryos. Am J Anat 169 : 361
Tam PPL. 1984. The histogenetic capacity of tissues in the caudal end of the embryonic axis of the mouse. J Embryol Exp Morph 82 : 253
Tamarin A. 1983. Stage 9 macaque embryos studied by scanning electron microscopy. J Anat 137 : 765

Applications cliniques

Campbell LR, Dayton DH, Sohal GS. 1986. Neural tube defects : a review of human and animal studies on the etiology of neural tube defects. Teratology 34 : 171
Harris MJ, Juriloff DM. 1999. Mini-review : toward understanding mechanisms of genetic neural tube defects in mice. Teratology 60 : 292
Lammer EJ, Sever LE, Oakley GP Jr. 1987. Teratogen update : valproic acid. Teratology 35 : 465
Müller F, O'Rahilly R. 1984. Cerebral dysraphia (future anencephaly) in a human twin embryo at stage 13. Teratology 30 : 167
Nau H. 1994. Valproic Acid-Induced Neural Tube Defects. CIBA Symp. 181. John Wiley Sons, New York, p. 144
Shewmon DA, Capron AM, Peacock WJ, Schulman B. 1989. The use of anencephalic infants as organ sources : a critique. JAMA 261 : 1773
van der Put NM, Thomas CM, Eskes TK, et al. 1997. Altered folate and vitamin B_{12} metabolism in families with spina bifida offspring. QJM 90 : 505
Wilson A, Platt R, Wu Q, et al. 1999. A common variant in methionine synthase reductase combined with low cobalamine (vitamin B_{12}) increases risk for spina bifida. Mol Genet Metab 67 : 317

Principes expérimentaux

Chidabaram A, Goldstein AM, Gailani MR, et al. 1996. Mutations in the human homolog of the *Drosophila* patched gene in Caucasian and African-American nevoid basal cell carcinoma syndrome patients. Cancer Res 56 : 4599
Colon RA. 1995. Retinoic acid and pattern formation in vertebrates. TIG 11 : 314
Gurdon JB, Mohun TJ, Sharpe CR, Taylor MV. 1989. Embryonic induction and muscle gene activation. Trends Genet 5 : 51
Hamburger V. 1988. The Heritage of Experimental Embryology. Hans Spemann and the Organizer. Oxford University Press, New York
Jacobson AG, Sater A. 1988. Features of embryonic induction. Development 104 : 341
Jessell TM, Melton DA. 1992. Diffusible factors in vertebrate embryonic induction. Cell 68 : 257
Fan C-M, Tessier-Lavigne M. 1994. Patterning of mammalian somites by surface ectoderm and notochord : evidence for sclerotome induction by a hedgehog homolog. Cell 79 : 1175
Fan C-M, Porter JA, Chiang C, et al. 1995. Long-range sclerotome induction by sonic hedgehog : direct role of the amino-terminal cleavage product and modulation by the cyclic AMP signaling pathway. Cell 81 : 457
Günther T, Struwe M, Aguzzi A, Schughart K. 1994. Open brain, a new mouse mutant with severe neural tube defects, shows altered gene expression patterns in the developing spinal cord. Development 120 : 3119
Hol FA, Hamel BCJ, Geurds MPA, et al. 1995. A frameshift mutation in the gene for *Pax 3* in a girl with spina bifida and mild signs of Waardenburg syndrome. J Med Genet 32 : 52
Hunt P, Krumlauf R. 1992. *Hox* codes and positional specification in vertebrate embryonic axes. Annu Rev Cell Biol 8 : 277
Johnson R, Rothman AL, Xie J, et al. 1996. Human homolog of patched, a candidate gene for basal cell nevus syndrome. Science 272 : 1668
Kessel M, Balling R, Gruss P. 1990. Variations in cervical

vertebrae after expressions of *Hox1.1* transgene in mice. Cell 61 : 301
Kostic D, Capecchi MR. 1994. Targeted disruptions of the murine *Hoxa-4* and *Hoxa-6* genes result in homeotic transformations of components of the vertebral column. Mech Dev 45 : 231
Krull CE, Landsford R, Gale NW, et al. 1997. Interactions of Eph-related receptors and ligands confer rostrocaudal pattern to trunk neural crest migration Curr Biol 7 : 571
Labonne C, Bronner-Fraser M. 1999. Molecular mechanisms of neural crest formation. Annu Rev Cell Dev Biol 15 : 81
LeMouellic H, Lallemand Y, Brûlet P. 1992. Homeosis in the mouse induced by a null mutation in the *HOX-3.1* gene. Cell 69 : 251
Mansouri A, Stoykova A, Gruss P. 1994. *Pax* genes in development. J Cell Sci Suppl 18 : 35
Marigo V, Scott MP, Johnson RL, et al. 1996. Conservation in hedgehog signaling : induction of a chicken patched homolog by sonic hedgehog in the developing limb. Development 122 : 1225
Marti E, Takada R, Bumcrot DA, et al. 1995. Distribution of sonic hedgehog peptides in the developing chick and mouse embryo. Development121 : 2537
Monsoro-Burg A-H, Bontoux M, Teillet M-A, Le Douarin N. 1994. Heterogeneity in the development of vertebrae. Proc Natl Acad Sci US A 591 : 10435
Münsterberg AE, Kitajewski J, Bumcrot DA, et al. 1995. Combinatorial signaling by sonic hedgehog and Wnt family members induces myogenic*bHlH* gene expression in the somite. Gene Devel 9 : 2911
Robinson V, Smith A, Flenniken AM, Wilkinson DG. 1997. Roles of Eph receptors and ephrins in neural crest pathfinding. Cell Tissue Res 290 : 265
Roelink h, Augsburger A, Heemskerk J, et al. 1994. Floor plate and motor neuron induction by Vhh-1, a vertebrate homolog of hedgehog expressed by the notochord. Cell 76 : 761
Tam PPL, Trainor PA. 1993. Specification and segmentation of the paraxial mesoderm. Anat Embryol 189 : 275
Tassabehji M, Newton VE, Leverton K, et al. 1994. *PAX3* gene structure and mutations : close analogies between Waardenburg syndrome and the splotch mouse. Hum Mol Genet 3 : 1069
Yamada T, Pfaff SL, Edlund T, Jessell TM. 1993. Control of cell pattern in the neural tube : motor neuron induction by diffusible factors from notochord and floor plate. Cell 73 : 673

5

Développement du système nerveux périphérique

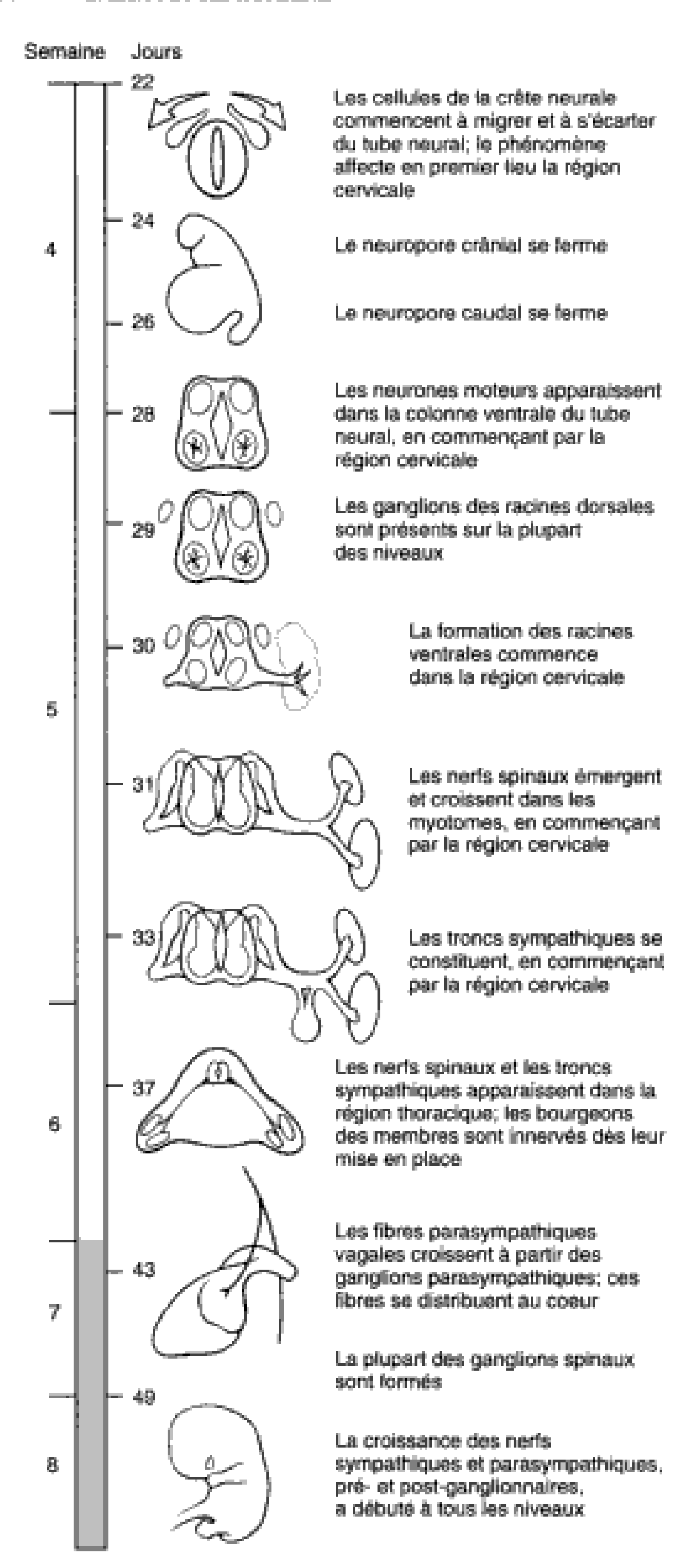
Résumé

Le système nerveux consiste en un réseau complexe de neurones qui transporte l'information, depuis les récepteurs sensitifs vers le système nerveux central (SNC), l'intègre, la traite, la stocke et envoie en retour des influx moteurs vers différents organes effecteurs du corps. Le système nerveux périphérique et ses voies centrales sont traditionnellement divisés en deux parties. Le **système nerveux somatique**, responsable du transport des informations conscientes ainsi que de l'innervation des muscles volontaires (striés) et le **système nerveux autonome**, strictement moteur, qui contrôle la plupart des activités involontaires, végétatives, du corps. Ce système se partage, à son tour, en deux constituants : le **système parasympathique** qui, en général, stimule les activités viscérales caractéristiques des périodes de paix et de relaxation, et le **système orthosympathique** qui contrôle les activités invonlotaires propres aux conditions d'agression, de « combat ou de fuite ».

Les neurones proviennent de trois tissus embryonnaires : du neuro-épithélium bordant le canal neural (voir Ch. 4), de la crête neurale et (dans le cas de certains ganglions des nerfs crâniens) de régions spécialisées de l'ectoderme de la tête et du cou, appelées **placodes ectodermiques** (voir Ch. 13). Comme indiqué dans le chapitre 4, tous les ganglions périphériques post-crâniens naissent des cellules en migration de la crête neurale. Les **ganglions des racines dorsales**, sensitifs, qui se condensent près de la moelle épinière, en rapport avec chaque paire de somites, abritent les cellules sensitives qui relayent l'information depuis les récepteurs du corps vers le SNC. La **chaîne ganglionnaire sympathique**, qui longe aussi la moelle épinière, et les **ganglions prévertébraux** qui se forment à côté des branches de l'aorte abdominale, contiennent les éléments périphériques de la voie sympathique à deux neurones. Enfin, les **ganglions parasympathiques**, inclus dans la paroi des viscères, logent les neurones périphériques du système parasympathique, également à deux neurones.

Pendant que se forment les ganglions, les axones moteurs somatiques commencent à émerger des lames basales de la moelle épinière (voir Ch. 4) et à former une paire de **racines ventrales**, à hauteur de chaque somite. Ces fibres motrices somatiques sont rejointes, ultérieurement, par des fibres motrices autonomes issues des cellules des colonnes intermédio-latérales. Les fibres motrices somatiques se rendent dans les myotomes où elles vont donc innerver les muscles volontaires. Les fibres végétatives, au contraire, se terminent dans les ganglions autonomes où elles font synapse avec les neurones périphériques qui innervent les organes appropriés.

Les neurones centraux du système sympathique se développent dans les



Échelle temps Développement du système nerveux périphérique, depuis la quatrième semaine jusqu'à la huitième.

colonnes cellulaires intermédio-latérales de la moelle épinière **thoraco-lombaire** (de T1 à L2). Les axones de ces cellules quittent la moelle épinière par la racine ventrale mais abandonnent celle-ci immédiatement pour constituer un **rameau communicant blanc** qui entre dans la chaîne ganglionnaire correspondante. Certaines de ces fibres font synapse avec le neurone sympathique périphérique contenu dans la chaîne ganglionnaire ; d'autres font synapse plus loin, dans un autre ganglion de la chaîne ou dans un ganglion prévertébral. Les axones postganglionnaires de la chaîne sympathique retournent sur le nerf spinal en formant un **rameau communicant gris**.

Les neurones centraux de la voie parasympathique sont localisés dans le tronc cérébral et dans les segments 2 à 4 de la moelle épinière sacrale. Ce **système** parasympathique est dit, de ce fait, **crânio-sacral**. Les fibres parasympathiques du rhombencéphale se distribuent aux ganglions parasympatiques des viscères du cou et du tronc par le nerf vague alors que les fibres parasympathiques sacrales innervent les ganglions des viscères pelviens et de l'intestin postérieur par l'intermédiaire des nerfs splanchniques pelviens. L'innervation parasympathique de la tête est envisagée dans le chapitre 13.

LES AXONES SONT GUIDÉS VERS LEURS CIBLES PAR LES CÔNES DE CROISSANCE

Au fur et à mesure que progresse le développement, les neurones moteurs et sensitifs du cerveau s'interconnectent en modèles fonctionnels, les axones grandissent et sortent du SNC et des ganglions pour innerver les **organes cibles (organes terminaux)** appropriés du corps. Les axones se rendent vers leurs structures cibles grâce au mouvement actif d'une formation apicale appelée **cône de croissance** (Fig. 5.1 ; voir aussi la Fig. 13.21). Le cône de croissance, qui semble se mouvoir à l'aide de filopodes, est censé guider l'axone vers sa destination par la perception de marqueurs moléculaires qui indiquent la voie correcte.

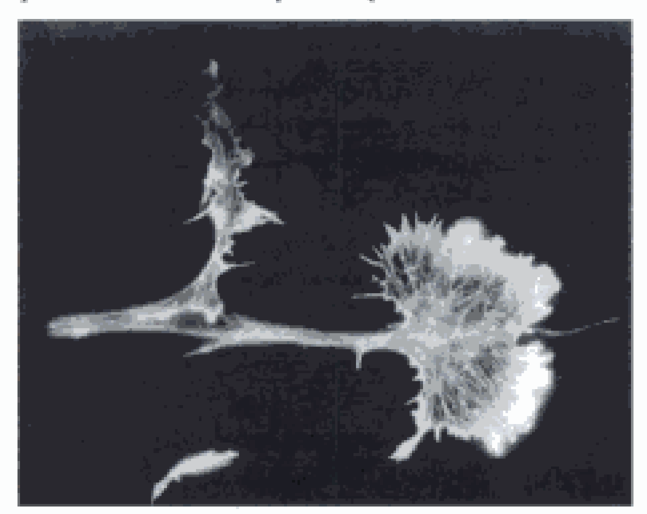


Fig. 5.1 Cône de croissance de l'axone. Le corps neuronal se trouve à gauche. Les filaments d'actine dans le cône de croissance en forme d'éventail sont colorés à l'aide de phalloïdine marquée à la rhodamine. La rhodamine est une molécule fluorescente et la phalloïdine (toxine du champignon vénéneux *Amanita phalloides*) s'unit fortement aux filaments d'actine. (De Bridgeman PC, Dailey ME. 1989. The organization of myosin and actin in rapid frozen nerve growth cone. J Cell Biol 108 :95.)

Cette activité du cône de croissance est dite de **pionnier**. Une fois que le cône de croissance a atteint sa cible, il s'arrête et forme une synapse. Les fibres somatiques motrices et sensitives font directement synapse avec leurs organes terminaux. En revanche, les axones des neurones autonomes centraux se terminent dans les ganglions autonomes périphériques où ils font synapse avec le neurone périphérique de la voie à deux neurones.

De nombreux mécanismes ont été proposés pour rendre compte de l'habilité des neurones à établir des connexions correctes entre eux ou avec les organes terminaux. La plupart des suggestions sont centrées sur les différents mécanismes par lesquels un cône de croissance peut être guidé depuis son origine jusqu'à sa destination périphérique. Il a été proposé, par exemple, qu'à un moment approprié, au cours du développement, l'organe terminal se met à sécréter soit une **substance tropique** qui attire les cônes de croissance corrects, soit une **substance trophique** qui assure la viabilité des cônes de croissance amenés à choisir le bon chemin. Des exemples de substance tropique sont la **nétrine-1** et la **nétrine-2.** Ces protéines en rapport avec la laminine sont impliquées dans le guidage des **axones commissuraux** le long d'un chemin qui va du cordon dorsal aux cellules du plancher ventral. La **nétrine** a été impliquée dans la guidance des axones de la rétine. Les exemples de substances trophiques comprennent des molécules comme le brain-derived neurotrophic growth factor (BNGF), l'insulin-like growth factor (IGF) et le c-kit ligand ; elles assurent la viabilité des axones situés correctement ou des corps neuronaux.

Suivant d'autres théories, le cône de croissance pourrait être guidé en adhérant à des substances spéciales de la matrice extracellulaire. D'après cette **théorie du guidage par contact**, le bout de l'axone en croissance est dirigé par l'orientation physique de molécules ou de structures de la matrice extracellulaire.

Selon l'hypothèse quelque peu différente de la **chimio-affinité**, le cône de croissance montrerait une adhérence différentielle vis-à-vis de molécules spécifiquement distribuées dans la matrice extracellulaire, comme la fibronectine, la laminine ou la NCAM (Neural Cell Adhesion Molecule).

Il est également probable que les premiers cônes de croissance ou **pionniers** à traverser une route établissent une voie utilisée ultérieurement par les axones en croissance. Ce mécanisme pourrait rendre compte de la formation des nerfs dans lesquels beaucoup d'axones cheminent ensemble. Le phénomène de repérage axonal de la voie à suivre est un domaine très actif de la recherche avec des implications évidentes dans le processus de régénération d'un nerf, après traumatisme, aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte.

LES AXONES MOTEURS VENTRAUX SONT LES PREMIERS À ÉMERGER DE LA MOELLE ÉPINIÈRE

Les premiers axones qui émergent de la moelle épinière sont produits par les motoneurones somatiques des colonnes grises ventrales. Ces fibres se voient dans la région cervicale aux environs du jour 30 (Fig. 5.2) et (comme beaucoup d'autres processus embryonnaires) elles se développent suivant une onde crânio-caudale, le long de la moelle épinière.

Les axones moteurs ventraux quittent initialement la moelle épinière à la manière d'une large bande continue. Cependant, en s'allongeant en direction des sclérotomes, ils se condensent pour constituer de petits nerfs segmentaires. Bien que ces axones puissent par la suite faire synapse avec les muscles dérivés des myotomes en voie de développement, leur guidage initial dépend, en apparence, uniquement des sclérotomes et non des éléments myotomiaux ou dermatomiaux du somite. Comme les cellules de la crête neurale (voir ch. 4), les axones de la colonne ventrale préfèrent migrer dans la portion crâniale de chaque sclérotome. En conséquence, ces axones en croissance passent, à chaque niveau, près du ganglion de la racine dorsale.

Les axones pionniers, les premiers à émerger de la moelle épinière sont bientôt rejoints par d'autres, moteurs, issus de la colonne ventrale qui constituent un faisceau appelé **racine ventrale** (voir Fig. 5.2). Aux niveaux spinaux T1 jusque L2, la racine ventrale est également renforcée par les axones des neurones moteurs sympathiques qui se développent au mêmes niveaux, dans les colonnes intermédio-latérales (voir Fig. 5.2).

LES FIBRES MOTRICES SOMATIQUES ET AUTONOMES S'UNISSENT AUX FIBRES SENSITIVES POUR FORMER LES NERFS SPINAUX

Lorsque le bout de chaque racine ventrale s'approche du ganglion de la racine dorsale correspondante, les

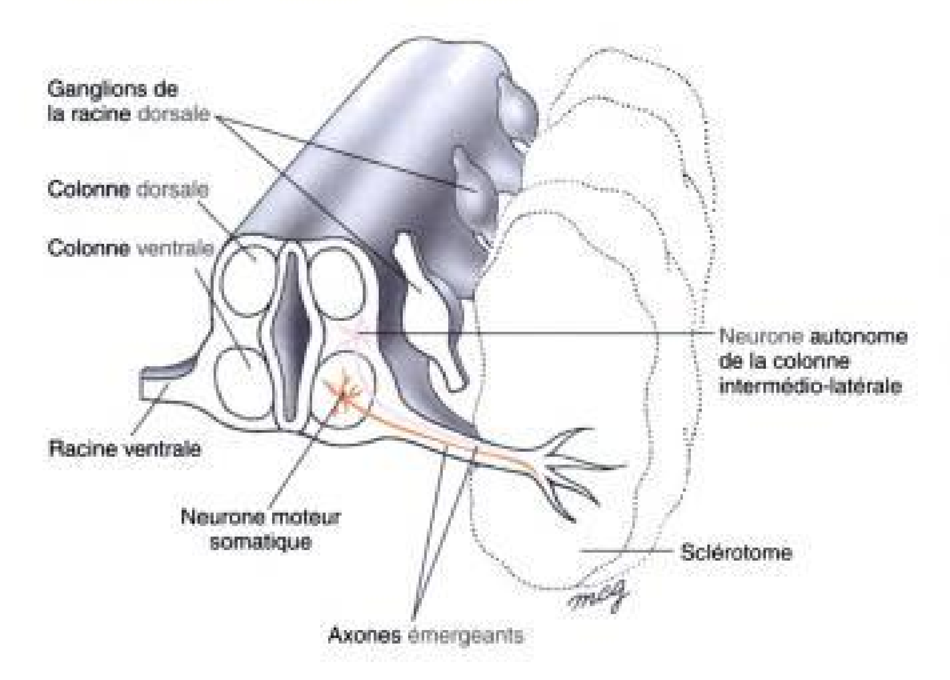
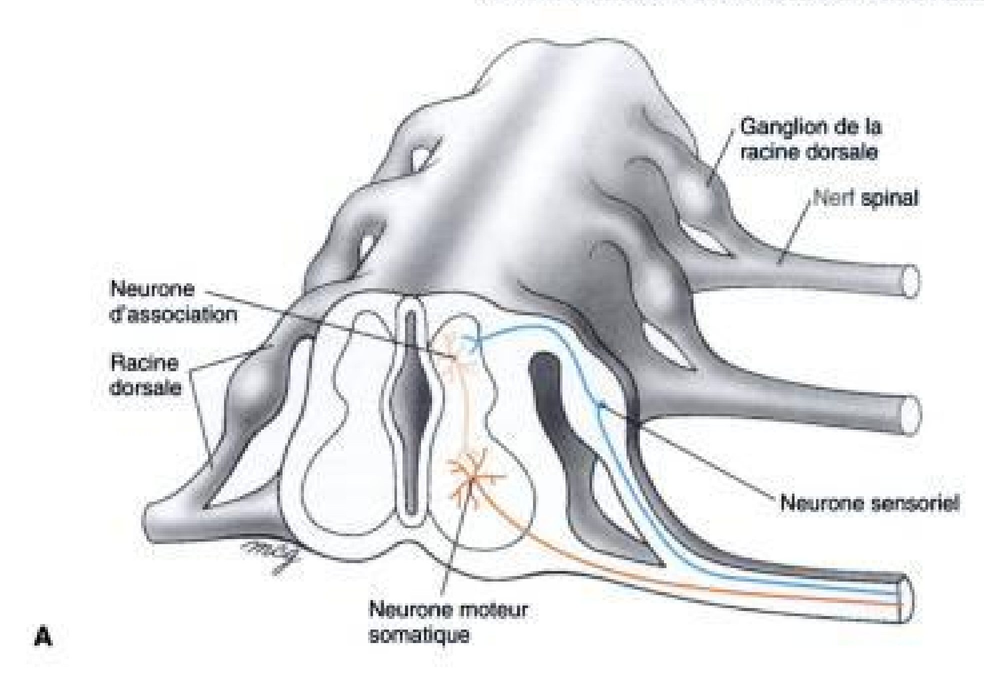


Fig. 5.2 Croissance des racines ventrales et formation des ganglions de la racine dorsale. Les axones qui croissent à partir des neurones moteurs de la colonne ventrale, au niveau de chaque segment de la moelle épinière, sont guidés par la partie supérieure du sclérotome pour former une racine ventrale. Les ganglions de la racine dorsale se forment dans le même plan.



La racine dorsale rejoint la moelle épinière en dehors du plan de cette coupe

Branche dorsale

Ganglion de la racine dorsale

Branche ventrale

Branche primaire ventrale

B

Fig. 5.3 *A*, Une fois que les racines ventrales sont constituées, les neurones sensoriels dans chaque ganglion de la racine dorsale envoient des prolongements qui croissent vers le tube neural pour faire synapse avec les neurones d'association, dans la colonne dorsale. D'autres prolongements se portent en dehors du ganglion pour rejoindre la racine ventrale et former un nerf spinal typique. Le ganglion de la racine dorsale et ses fibres constituent la racine dorsale. Dans l'illustration présentée, l'axone du neurone d'association fait synapse avec un neurone moteur du même côté de la moelle épinière et au même niveau segmentaire (Les axones peuvent également réaliser d'autres connexions ; voir texte). *B*, Cette préparation, avec une double coloration immunochimique, montre les corps neuronaux (en vert) et les neurofilaments dans les prolongements des cellules (en rouge). (*B*, Photographie aimablement offerte par les Drs. James Weston et Michael Mausich.).

neurones de ce ganglion commencent à émettre leurs axones. Chacun de ces neurones a une branche qui grandit médialement, en direction de la colonne dorsale de la moelle épinière et une branche qui rejoint la racine ventrale en croissant en direction de la périphérie pour innerver l'organe terminal (Fig. 5.3, page 117). Le ganglion de la racine dorsale et les rameaux (branches) qui établissent la connexion avec la moelle épinière, d'une part, la racine ventrale, d'autre part, sont appelés **racine dorsale**. Les fibres de la racine dorsale qui croissent pour pénétrer dans la colonne dorsale de la moelle épinière font synapse avec les **neurones d'association** en voie de développement (voir Fig. 5.3). Ces neurones d'association s'articulent, à leur tour, avec les neurones moteurs autonomes des colonnes intermédio-latérales ou avec les neurones moteurs somatiques des colonnes ventrales ou encore suivent un trajet ascendant, sous la forme d'un **tractus**, pour gagner des niveaux supérieurs de la moelle épinière. Les axones de certains neurones d'association font synapse avec les neurones moteurs du côté **ipsilatéral** alors que d'autres croisent la ligne médiane pour faire de même avec ceux du côté **controlatéral** (opposé).

Le tronc mixte, sensitif et moteur, constitué à chaque niveau par la réunion des racines dorsale et ventrale s'appelle un **nerf spinal** (voir Fig. 5.3). Les fibres sympathiques, qui émergent par les racines ventrales aux niveaux T1 jusque L2, se détachent rapidement du nerf spinal pour se porter ventralement et entrer dans le ganglion correspondant de la chaîne sympathique (voir Ch. 4) (Fig. 5.4). Cette branche constitue un **rameau communicant blanc**. Certaines fibres contenues dans celui-ci font directement synapse avec un neurone de la chaîne ganglionnaire (voir Fig. 5.4) lequel représente le second (périphérique) de la voie sympathique à deux neurones et dont l'axone grandit pour aller innerver l'organe terminal approprié. Par suite de la présence des neurones autonomes périphériques dans les ganglions, les axones des neurones sympathiques centraux sont appelés **fibres préganglionnaires** alors que les axones des neu-

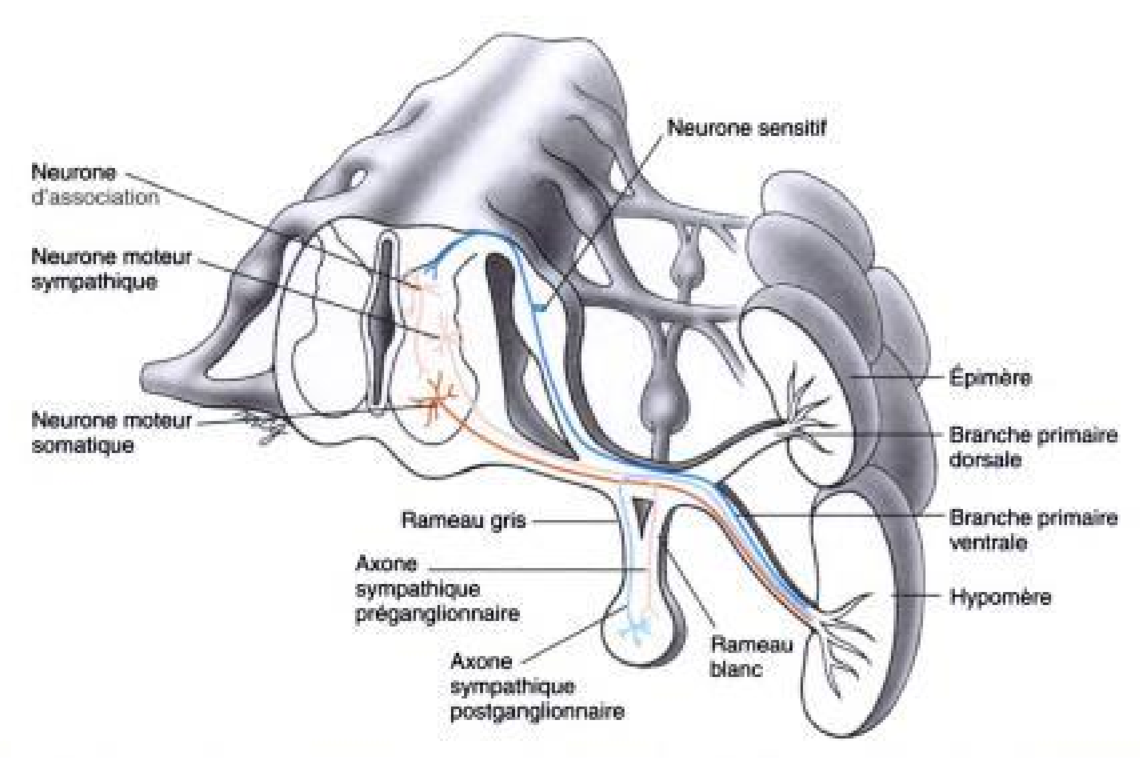


Fig. 5.4 Organisation des nerfs spinaux et des ganglions associés de la chaîne sympathique aux niveaux T1 — L3 et S2 — S4. Dans cet exemple, la fibre préganglionnaire issue de la colonne intermédio-latérale quitte le nerf spinal par un rameau blanc et fait synapse avec un neurone du ganglion de la chaîne situé au même niveau. La fibre postganglionnaire émerge ensuite par un rameau gris qui rejoint le même nerf spinal. Chacun de ceux-ci se partage en deux branches, une dorsale primaire et une ventrale primaire, qui innervent, respectivement, l'épimère et l'hypomère du segment correspondant. Les deux branches contiennent des fibres sensitives, des motrices et des autonomes.

rones sympathiques périphériques constituent les **fibres postganglionnaires.** (Cette terminologie est utilisée aussi bien pour le système sympathique que pour le parasympathique.)

Les fibres sympathiques préganglionnaires qui entrent dans un ganglion de la chaîne par le rameau communicant blanc ne font pas toutes synapse à cet endroit. Les autres se continuent et s'articulent dans un ganglion situé plus crânialement ou plus caudalement (voir Ch. 4). Ces voies seront envisagées plus loin dans ce chapitre.

Les fibres postganglionnaires qui naissent de chaque ganglion de la chaîne forment une petite branche, le **rameau communicant gris**, qui s'accroît en direction dorsale pour rejoindre le nerf spinal et se continuer vers la périphérie (voir Fig. 5.4). Distalement au rameau communicant gris, le nerf spinal contient donc des fibres sensitives, des fibres motrices somatiques et des fibres sympathiques postganglionnaires.

LES AXONES DES NERFS SPINAUX CROISSENT VERS DES SITES TRÈS SPÉCIFIQUES

Les cônes de croissance des fibres motrices et sensitives contenues dans les nerfs spinaux semblent croître vers des cibles très spécifiques de la paroi du corps et des membres. Très rapidement après avoir quitté la colonne spinale, chaque axone commence par choisir une des deux voies, s'étendant soit dorsalement, vers l'épimère, soit ventralement, vers l'hypomère. En conséquence, le nerf spinal se divise en deux **branches primaires.** Les axones qui se portent vers l'épimère forment la **branche dorsale primaire** et les fibres qui gagnent l'hypomère, la **branche ventrale primaire** (voir Fig. 5.4). La présence de l'épimère est nécessaire pour que se constitue la branche dorsale primaire. Si un seul épimère est enlevé chez un animal d'expérience, la branche dorsale du nerf spinal correspondant va grandir de manière à innerver l'épimère voisin. Si plusieurs épimères successifs sont réséqués, la branche dorsale correspondante ne se forme pas.

Les axones des fibres motrices somatiques des branches dorsales et ventrales primaires cherchent des muscles spécifiques ou des faisceaux de muscles et font synapse avec des fibres musculaires alors que les fibres motrices postganglionnaires sympathiques innervent la musculature lisse des vaisseaux sanguins, les glandes sudoripares et les muscles arrecteurs des poils de la peau. Les signaux spécifiques qui guident les cônes de croissance des fibres motrices vers leurs cibles ne sont pas connus mais il a été suggéré que les fibres sympathiques prennent le système vasculaire en voie de développement comme repère. Les axones sensitifs croissent quelque peu moins vite que les axones moteurs. Pour l'essentiel de leur trajet, ils suivent les voies établies par les fibres motrices somatiques ou sympathiques. Mais, ils peuvent par la suite constituer des ramifications des nerfs mixtes et recueillir l'innervation sensitive issue des organes terminaux tels les fuseaux musculaires, les récepteurs tactiles et thermiques du derme cutané ou les barorécepteurs et les chémo-récepteurs de l'arbre vasculaire en voie de développement.

LA DISTRIBUTION DE L'INNERVATION SENSITIVE ET MOTRICE EST SEGMENTAIRE

Les nerfs moteurs et les nerfs sensitifs se distribuent dans la paroi du corps et dans les membres suivant un schéma qui est basé sur l'organisation segmentaire établie par les somites. Par exemple, les muscles intercostaux situés entre une paire quelconque de côtes sont innervés par le nerf spinal passant au même niveau. L'innervation sensitive de la peau est aussi fondamentalement segmentaire. Chaque dermatome est innervé par le nerf spinal cheminant au même niveau. Cependant, la composante sensitive de chaque nerf spinal peut s'étendre quelque peu dans les dermatomes adjacents de sorte qu'il y a une certaine superposition dans l'innervation des dermatomes (Fig. 5.5).

LA DISTRIBUTION DE L'INNERVATION SYMPATHIQUE N'EST PAS ENTIÈREMENT SEGMENTAIRE

Les fibres sympathiques qui cheminent dans les nerfs spinaux partagent la distribution segmentaire des fibres sensitives et somatiques motrices. De ce fait, les segments du corps et des membres qui se développent aux niveaux compris entre T1 et L2 sont innervés par les fibres postganglionnaires issues des ganglions de la chaîne correspondants aux mêmes étages de la moelle épinière. Cependant, un autre schéma de distribution est requis pour assurer l'innervation sympathique des segments du corps et des membres qui dépendent des niveaux de la moelle épinière dépourvus de neurones sympathiques centraux. Rappelons ce qui a été mentionné dans le chapitre 4, à savoir que la chaîne ganglionnaire s'étend aussi dans les régions cervicale, lombaire basse,

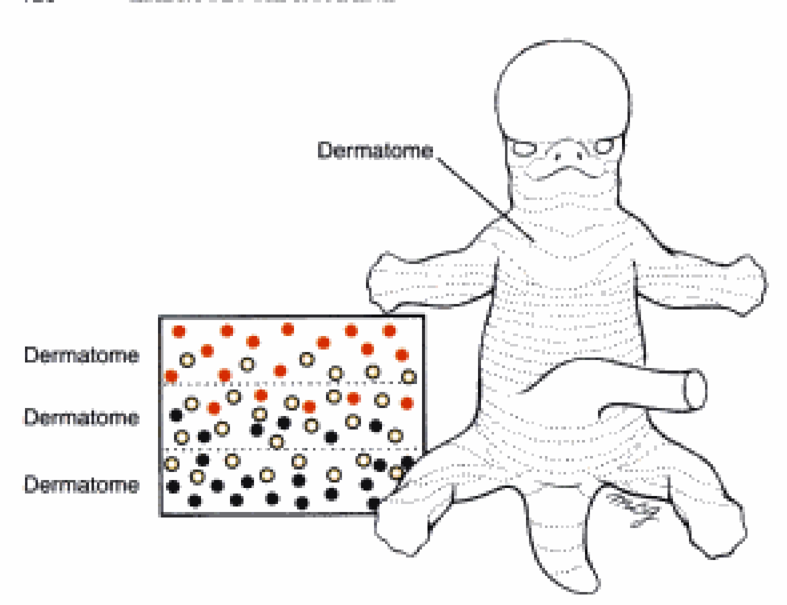


Fig. 5.5 Distribution de l'innervation sensitive dans les dermatomes. Les fibres sensitives de chaque nerf spinal se distribuent en premier lieu dans le segment correspondant du corps ou dermatome. Cependant, il y a une certaine superposition an niveau des dermatomes adjacents de sorte que l'ablation d'une racine dorsale ne supprime pas entièrement les sensations dans le dermatome correspondant.

sacrale et coccygienne, en plus des régions thoracique et lombaire haute. Comment ces ganglions reçoivent-ils leur innervation sympathique centrale ? La réponse (comme indiqué précédemment) est que certaines fibres préganglionnaires qui pénètrent dans la chaîne entre les niveaux T1 et L2 peuvent se poursuivre crânialement ou caudalement avant de faire synapse. Quelques-unes de ces fibres ascendantes ou descendantes alimentent la chaîne ganglionnaire en dehors des niveaux T1 et L2 (Fig. 5.6).

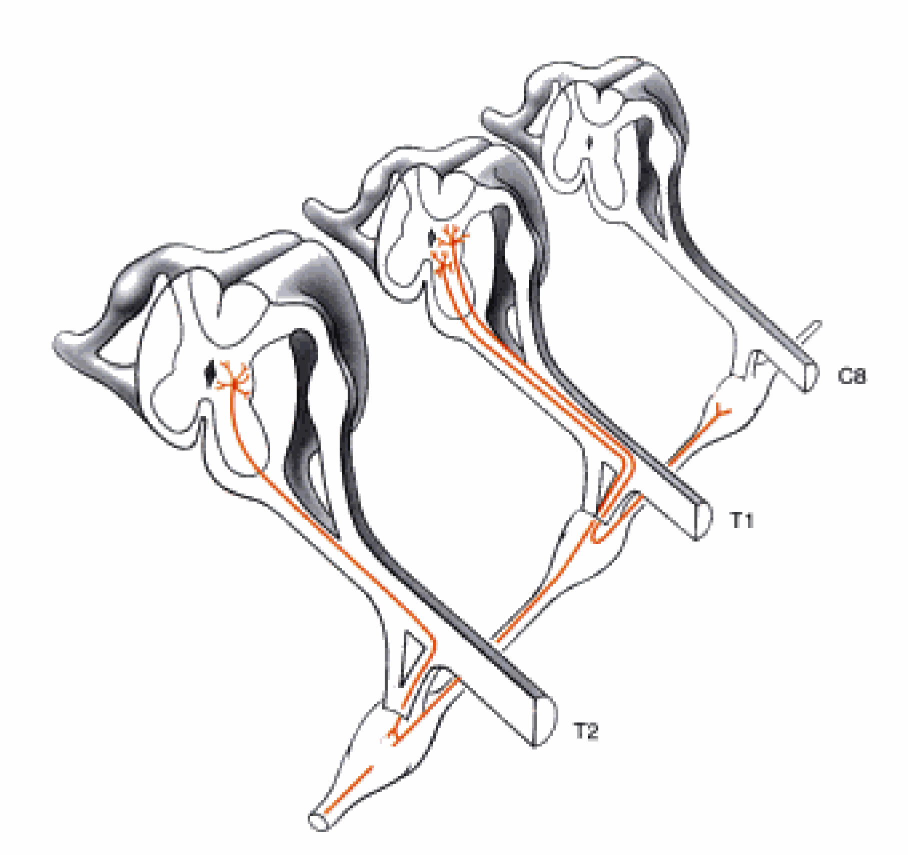


Fig. 5.6 Les fibres préganglionnaires issues des cellules de la colonne intermédio-latérale peuvent faire synapse avec les neurones du ganglion de la chaîne situé à leur niveau, plus bas ou plus haut. Ce mécanisme permet d'assurer l'innervation sympathique à des niveaux spinaux autres que ceux compris entre T1 et L2. Les nerfs spinaux qui se développent entre C1 et C8, entre L3 et L5, entre S1 et S5 ainsi qu'au niveau du premier segment coccygien n'ont donc pas de rameau blanc.

Les fibres postganglionnaires de chaque ganglion de la chaîne rejoint le nerf spinal correspondant par l'intermédiaire d'un rameau communicant gris. Il en résulte que les nerfs spinaux entre les niveaux T1 et L2 ont, à la fois, des rameaux blancs et des rameaux gris, alors que tous les autres nerfs spinaux n'ont que des rameaux gris. Les fibres qui relient les ganglions de la chaîne entre eux sont donc exclusivement préganglionnaires sympathiques. Ces fibres, avec les ganglions eux-mêmes, constituent le **tronc sympathique**.

LA TÊTE RECOIT SON INNERVATION SYMPATHIQUE PAR LA CHAÎNE GANGLIONNAIRE CERVICALE ALORS QUE LE CŒUR, LA TRACHÉE ET LES POUMONS SONT INNERVÉS PAR LES CHAÎNES SYMPATHIQUES CERVICALE ET THORACIQUE

L'innervation sympathique du coeur prend naissance dans les niveaux spinaux compris entre T1 et T4 (Fig. 5.7). Certaines fibres de T1 passent par le tronc sympathique pour faire synapse dans les trois ganglions cervicaux de la chaîne — le **ganglion cervical inférieur** (qui est parfois fusionné avec celui du niveau T1 pour former le **ganglion stellaire**), le **ganglion cervical moyen** et le **ganglion cervical supérieur**. Les fibres postganglionnaires de ces ganglions rejoignent celles issues directement des nerfs T1 à T4 pour former les nerfs cardiaques qui se distribuent au muscle cardiaque.

L'innervation sympathique de la tête naît aux niveaux T1 à T4 et les fibres gagnent la tête en passant exclusivement par le tronc sympathique. Les fibres préganglionnaires font synapse dans le ganglion cervical supérieur et les fibres postganglionnaires émanant de celui-ci suivent les vaisseaux pour se rendre aux diverses structures céphaliques à innerver, telles les glandes lacrymales, le muscle dilatateur pupillaire de l'iris ainsi que les muqueuses orale et nasale.

Les fibres sympathiques postganglionnaires qui émergent directement des ganglions de la chaîne entre T1 et T4 ou des ganglions cervicaux et qui sont en relais avec les fibres préganglionnaires issues des niveaux compris entre T1 et T4 innervent également la trachée et les poumons.

LES FIBRES SYMPATHIQUES PRÉGANGLIONNAIRES DESTINÉES À L'INTESTIN SE TERMINENT DANS LES GANGLIONS PRÉVERTÉBRAUX

Les fibres sympathiques préganglionnaires destinées à l'innervation de l'intestin proviennent des segments

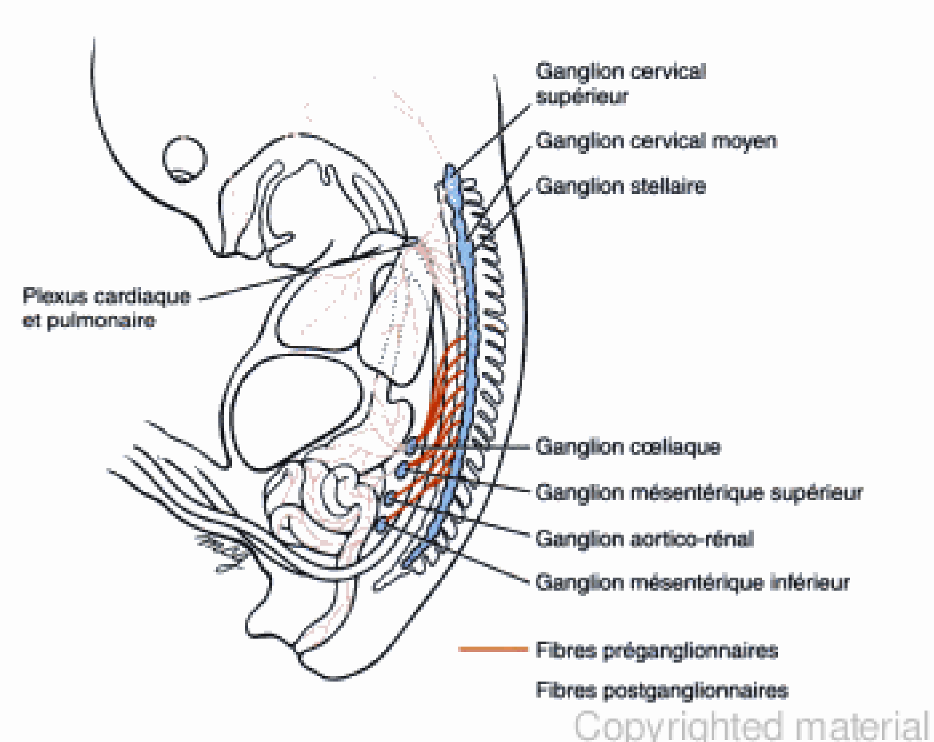


Fig. 5.7 Certaines fibres postganglionnaires sympathiques ne rejoignent pas les nerfs spinaux. Celles qui naissent des ganglions de la chaine ganglionnaire cervicale ou thoracique suivent les vaisseaux jusqu'aux structures de la tête et du pharynx ainsi qu'au coeur et aux poumons. Les nerfs splanchniques sont les fibres préganglionnaires qui s'échappent directement de la chaîne ganglionnaire, depuis T5 jusque L3 pour faire relais avec les neurones contenus dans les ganglions coeliaque, mésentériques supérieur et inférieur et aorticorénaux. Les fibres postganglionnaires de ces ganglions suivent les vaisseaux pour se rendre aux viscères qu'elles innervent.

spinaux compris entre T5 et L2 et entrent dans les ganglions correspondants de la chaîne. Cependant, bien qu'elles fassent synapse, elles rejoignent immédiatement les **nerfs splanchniques** qui se détachent des ganglions de la chaîne (voir Fig. 5.7). Ces nerfs splanchniques se distribuent aux différents ganglions prévertébraux lesquels, à leur tour, envoient leurs fibres postganglionnaires aux viscères. Le schéma de distribution est le suivant :

Les fibres issues des niveaux T5 à T9 se rassemblent pour former les **nerfs grands splanchniques** destinés aux **ganglions cœliaques**.

Les fibres provenant de T10 et T11 constituent les **nerfs petits splanchniques** qui se rendent aux **ganglions aortico-rénaux**.

Les fibres venant uniquement de T12 donnent naissance aux **nerfs splanchniques les plus inférieurs** allant aux **ganglions mésentériques supérieurs**.

Les fibres provenant de L1 et L2 constituent les **nerfs splanchniques lombaires** qui se rendent aux **ganglions mésentériques inférieurs**.

Rappelons, comme mentionné dans le chapitre 4, que les ganglions prévertébraux se développent près des grosses branches de l'aorte descendante. Les axones sympathiques postganglionnaires des ganglions prévertébraux se distribuent le long de ces artères et innervent, par conséquent, les tissus vascularisés par celles-ci (voir Fig. 5.7). De ce fait également, les fibres postganglionnaires des ganglions cœliaques se distribuent à la région distale de l'**intestin antérieur** elle-même sous la dépendance du tronc cœliaque ; il s'agit de la portion du tube digestif qui va de l'œsophage abdominal jusqu'à la partie du duodénum où s'abouche le conduit cholédoque. De même, les fibres des ganglions mésentériques supérieurs se destinent à l'**intestin moyen** (le reste du duodénum, le jéjunum et l'iléon), le côlon ascendant et environ les deux tiers du côlon transverse. Les ganglions aortico-rénaux innervent le rein et la glande surrénale et les ganglions mésentériques inférieurs, l'**intestin postérieur**, soit le tiers distal du côlon transverse, les côlons descendant et sigmoïde et les deux tiers proximaux du canal ano-rectal.

LE SYSTÈME PARASYMPATHIQUE A DE LONGUES FIBRES PRÉGANGLIONNAIRES ET DE COURTES FIBRES POSTGANGLIONNAIRES

Comme indiqué dans le chapitre 4, les ganglions parasympathiques, à l'inverse des ganglions sympathiques, se constituent près des organes auxquels ils se destinent ; ils n'ont, par conséquent, que des fibres postganglionnaires courtes. Les neurones centraux de la voie parasympathique à deux neurones se trouvent soit dans l'un des quatre noyaux moteurs du tronc cérébral (associés aux nerfs crâniens III, VII, IX et X), soit dans la colonne intermédio-latérale de la moelle sacrale, aux niveaux S2 à S4. Les noyaux crâniens se destinent à la tête et aux viscères situés au-dessus de

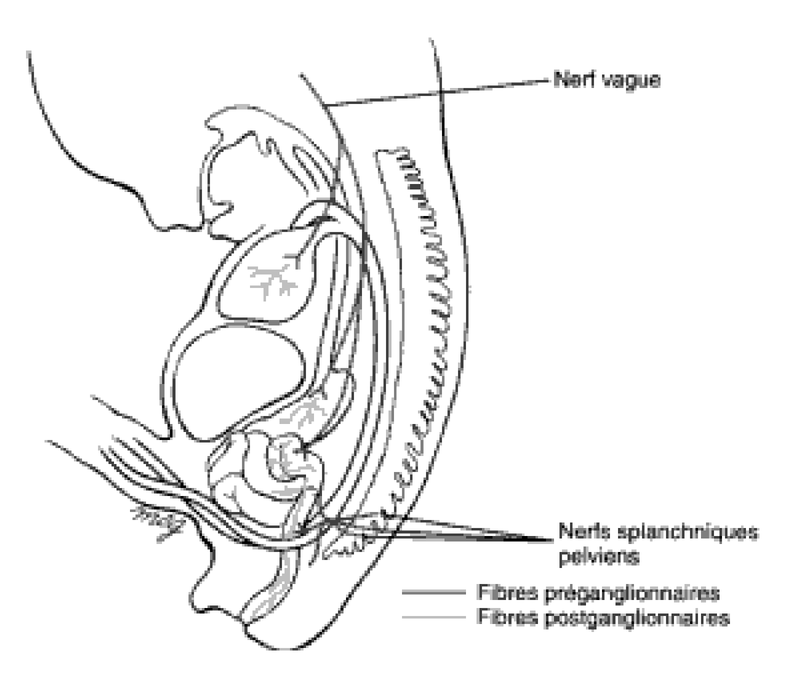


Fig. 5.8 Le nerf vague et les nerfs splanchniques pelviens fournissent des fibres préganglionnaires parasympathiques aux ganglions inclus dans les parois des viscères. Les fibres préganglionnaires provenant des niveaux spinaux S2 à S4 et émanant à ces niveaux s'isolent pour former les nerfs splanchniques pelviens destinés aux ganglions parasympathiques des organes à innerver. Les fibres postganglionnaires sont relativement courtes.

l'intestin postérieur alors que les neurones sacraux se rendent à ceux situés au-delà de ce point (Fig. 5.8).

Les fibres parasympathiques préganglionnaires associées aux nerfs crâniens III, VII et IX se rendent aux ganglions parasympathiques situés près des structures à innerver et y font synapse avec le second neurone de la voie. Les organes qui reçoivent une innervation parasympathique de cette manière sont les muscles dilatateurs de la pupille de l'oeil, les glandes salivaires, lacrymales et celles des muqueuses orale et nasale (voir Ch. 13). À l'inverse, les fibres préganglionnaires parasympathiques associées au dixième nerf crânien rejoignent les fibres motrices somatiques et les fibres sensitives de ce nerf. Certaines branches du nerf vague se distribuent dans la tête et dans le cou mais d'autres fibres parasympathiques et sensitives se continuent jusque dans le thorax et dans l'abdomen où les fibres parasympathiques font synapse avec des neurones secondaires dans de nombreux petits ganglions inclus dans les parois des organes à innerver. Il s'agit du coeur, du foie, du cortex de la glande surrénale, du rein, des gonades et de l'intestin. Les fibres vagales préganglionnaires sont, par conséquent, très longues alors que les fibres postganglionnaires qui pénètrent les organes cibles sont courtes.

Les fibres préganglionnaires parasympathiques provenant de la moelle sacrale et se détachant des branches ventrales de celle-ci se réunissent pour former les **nerfs splanchniques pelviens**. Ceux-ci se ramifient dans le bassin et l'abdomen inférieur pour faire relais dans les ganglions contenus dans les parois des côlons descendant et sigmoïde, du rectum, de l'uretère, de la prostate, de la vessie urinaire, de l'urètre et du pénis. Les fibres postganglionnaires de ces ganglions innervent les muscles lisses ou les glandes des organes cibles (voir Fig. 5.8).

Applications cliniques

LA MALADIE DE HIRSCHSPRUNG : UN DÉFAUT CONGÉNITAL DE MIGRATION DE LA CRÊTE NEURALE

Le côlon dilaté, caractéristique de la maladie de Hirschsprung n'est pas le site du défaut primaire

Le fait le plus marquant de ce trouble congénital assez fréquent (1 sur 5.000 enfants nés vivants), appelé maladie de Hirschsprung, consiste en une dilatation anormale d'un segment du côlon. Cette maladie fut décrite pour la première fois par Hirschsprung en 1888 mais sa cause fut controversée pendant 60 ans. Jusque vers 1940, il fut admis que le segment élargi du gros intestin était le site du défaut primaire et que la maladie pouvait être traitée par résection de ce segment. En 1948 cependant, Swenson a montré, en recourant à la radiologie après lavement baryté, que le segment dilaté du gros intestin, chez les patients souffrant de maladie de Hirschsprung, était un symptôme secondaire provoqué par l'obstruction et l'absence de péristaltisme dans le segment distal à la dilatation (Fig. 5.9). Swenson imagina un procédé pour supprimer ce segment distal en constriction et cette intervention, ou une variante de celle-ci, demeure le seul traitement efficace de cette affection. Les patients non traités peuvent mourir par infection du côlon.

Les symptômes classiques de la maladie de Hirschsprung apparaissent habituellement tôt après la naissance

Le premier symptôme de la maladie de Hirschsprung est habituellement un retard de l'évacuation du méconium qui remplit la partie inférieure du gros intestin des nouveau-nés. Ce symptôme peut s'accompagner d'autres signes, comme la constipation, les vomissements, la dilatation abdominale et la rupture du caecum. Le diagnostic de maladie de Hirschsprung est établi au cours de la première année de la vie chez la plupart des sujets atteints. Les examens par lavement baryté montrent que le segment dépourvu de péristaltisme est toujours le plus distal du tractus gastro-intestinal. Il peut cependant varier en longueur, depuis une petite portion du rectum jusqu'à l'entièreté du côlon avec une partie de l'iléon.

La constriction et la paralysie du segment du côlon paraissent être le résultat d'une migration anormale des cellules de la crête neurale

Vers la fin des années 1940, il a été signalé que le segment rétréci du côlon, sans péristaltisme, est également

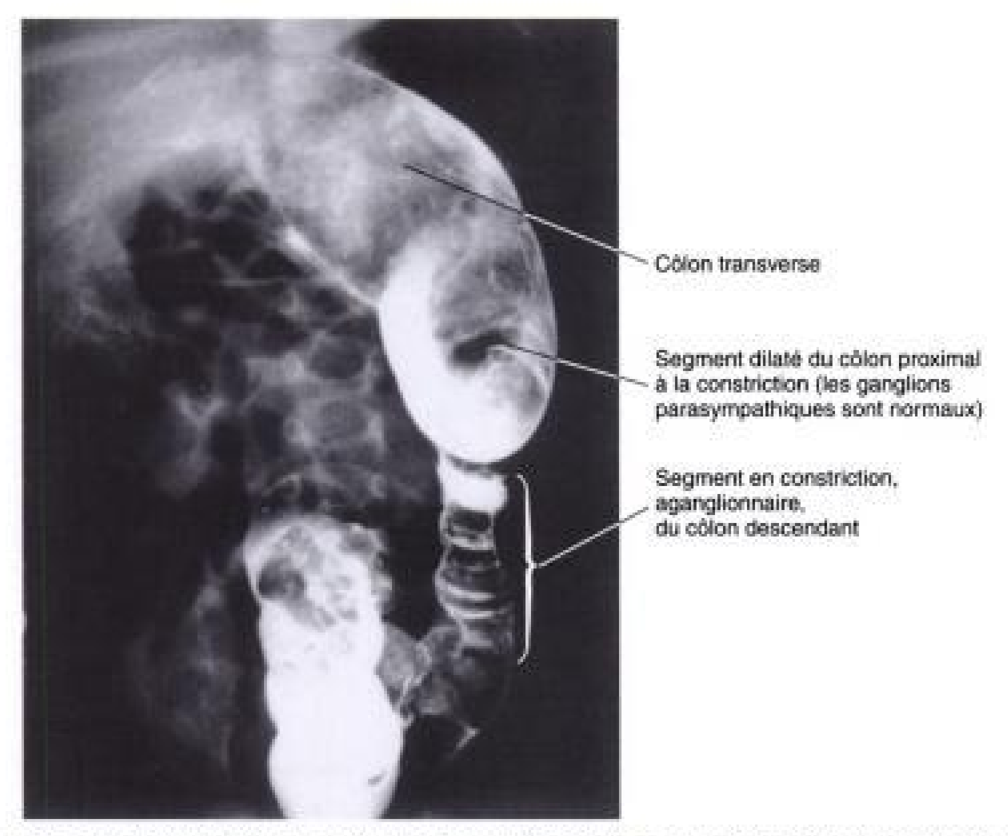


Fig. 5.9 Radiographie, après lavement baryté, montrant le segment inférieur en constriction du tractus gastro-intestinal, chez un sujet atteint de maladie de Hirschsprung. La portion supérieure, adjacente du tube digestif, est dilatée mais possède une innervation autonome normale. (Photographie aimablement fournie par le Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio.)

dépourvu de ganglions parasympathiques entériques. Ces ganglions, qui sont présents normalement dans la paroi du gros intestin, innervent la musculature lisse ainsi que la muqueuse. Bien que l'absence de ces ganglions ait été admise comme la cause de la maladie, ce sont uniquement les expérimentations animales qui ont permis d'établir que l'anomalie est liée à un défaut de migration des cellules de la crête neurale vers la paroi du segment intestinal atteint.

Il a été indiqué, dans le chapitre 4, que les cellules ganglionnaires parasympathiques qui innervent l'intestin sont originaires de la crête neurale. Le processus par lequel ces cellules colonisent l'intestin a été découvert en recourant au système des chimères caille-poulet décrit dans la section des principes expérimentaux qui va suivre. La plupart des cellules ganglionnaires parasympathiques distribuées le long de l'entièreté de l'intestin dérivent de la crête neurale de la région occipito-cervicale (vagale) bien qu'un éparpillement de cellules ganglionnaires de l'intestin postérieur provienne de la crête neurale sacrale. Cependant, il semble maintenant vraisemblable que la plupart des cellules de la crête neurale sacrale, qui envahissent la partie terminale du tractus gastro-intestinal, soient à l'origine de la glie et du tissu conjonctif.

Chez le poulet, la région terminale de l'intestin est colonisée par les cellules de la crête neurale trois jours après l'intestin antérieur. De ce fait, l'hypothèse a été émise que la maladie de Hirschsprung est provoquée par l'incapacité de la crête neurale à coloniser toute la longueur du tractus gastro-intestinal. Cependant, il a été établi ultérieurement, chez les mammifères, que les cellules de la crête neurale colonisent l'ébauche de l'intestin au moment où celle-ci est encore très courte et située près de la région vagale du tube neural ; en conséquence, l'entièreté du tractus intestinal reçoit, à peu près simultanément, des cellules de la crête neurale de la région vagale.

Des études sur des souris et des hommes mutants suggèrent que le mégacôlon congénital peut survenir par mutation indépendante de plusieurs gènes différents. Comme noté dans la discus-

sion qui précède, le développement correct des neurones entériques requiert l'induction des cellules de la crête neurale dans les plis neuraux, leur détachement du tube neural, leur migration le long de voies spécifiques et leur pénétration dans la paroi intestinale. Enfin, elles doivent proliférer et se différencier pour donner naissance à des neurones fonctionnels du système nerveux entérique. Il est par conséquent possible que des défauts dans l'une ou l'autre étape de ce processus puisse entraîner un mégacôlon. Plusieurs études chez la souris et chez l'homme rendent cette suggestion évidente.

Un groupe de protéines qui contribue au développement du système nerveux entérique appartient à la famille ***hedgehog*** des molécules signalisatrices. Celles-ci jouent divers rôles morphogénétiques, aussi bien chez les vertébrés que chez les invertébrés. Deux protéines en particulier, ***sonic hedgehog (Shh)*** et ***Indian hedgehog (Ihh)*** sont exprimées simultanément dans l'endoderme, suivant des schémas qui se recouvrent partiellement. La souris avec une mutation *Shh* a une innervation anormale de l'intestin parmi d'autres défauts alors que la souris avec des mutations *Ihh* a un nombre d'anomalies intestinales, notamment celles typiques de la maladie de Hirschsprung.

La souris **mutante tachetée *(Sp)*** contient des mutations de *Pax-3*, un gène ressemblant à ceux de la segmentation de la *Drosophile* (voir Ch. 4). En plus des anomalies du tube neural, ces souris présentent, dans la forme homozygote des mutations *Pax-3*, des troubles importants de la migration et/ou de la différenciation des cellules de la crête neurale, notamment de la surdité, des défauts de pigmentation et la maladie de Hirschsprung. Parmi celles-ci, les mutations provenant de délétions sont les plus sévères. Chez l'homme, le **syndrome de Waardenburg type 1 (WS1)** peut également s'accompagner de maladie de Hirschsprung et il a également été montré qu'il s'agit d'une mutation de l'homologue humain de *PAX-3*, qui a été localisé en 2q distal. Le **Syndrome de Waardenburg type 2 (WS2)** a également été associé à la maladie de Hirschsrpung ainsi qu'à d'autres défauts de la crête neurale.

Un autre gène impliqué dans la pathogénie de la maladie humaine de Hirschsprung est le **proto-oncogène *RET***. Ce gène, qui a été situé sur le chromosome 10q11.2, encode une protéine, la tyrosine kinase. Il a été suggéré que des troubles de la migration et de l'adhésion des cellules de la crête neurale, suite à la mutation *RET*, pourrait survenir comme conséquence de la délétion ou d'une altération dans un domaine où ce gène encode une séquence homologue à celle de la famille des molécules d'adhésion cellulaire, comme la **cadhérine**. En outre, un ou des gènes 9q31 pourraient intervenir pour modifier la pénétrance dans la maladie de Hirschsprung.

Les mutants **létaux tachetés *(ls)*** et **pie *(sl)*** ont également servi de modèle utiles dans l'étude de la maladie de Hirschsprung. Ces mutants sont caractérisés, respectivement, par des modifications au niveau du gène **ligand endothelin-3 *(Edn-3)*** et par celle qui encode son récepteur, l'**endothelin-B receptor *(Ednrb)***. Il a également été montré que les désorganisations transgéniques de ces gènes sont à l'origine d'un phénotype semblable à celui de la maladie de Hirschsprung. Coïncidence, des patients présentant ce phénotype sont également porteurs d'une mutation du gène encodant le récepteur à l'endothéline-B, localisé dans le génome humain sur le chromosome 13q22. Cependant, des désorganisations au niveau du système endothéline-3/récepteur à l'endothéline-B, provoquant une maladie de Hirschsprung, affectent plus directement le développement de la portion terminale de l'intestin plutôt que la migration ou le développement des cellules de la crête neurale.

Des études microscopiques ont montré que l'intestin terminal, dépourvu de péristaltisme, chez la souris tachetée létale, ne possède pas de ganglions entériques. Toutefois, des neurones contenant le neurotransmetteur caractéristique du système parasympathique peuvent être observés, adhérant à la paroi extérieure de l'intestin, au niveau de ce segment, indiquant que les cellules de la crête neurale ont migré correctement pour atteindre le segment affecté mais n'ont pas été capables de pénétrer la paroi intestinale. Les axones autonomes qui, normalement, devraient faire synapse avec les ganglions entériques sont également présents et capables de traverser la paroi intestinale. Les parties proximales de l'intestin paraissent tout à fait normales, possédant des ganglions entériques innervés par des fibres préganglionnaires.

Des expériences in vitro supportent l'idée que les 2 mm terminaux de l'intestin de la souris tachetée létale sont inhospitaliers à l'invasion des cellules de la crête neurale. Celles de la souris mutante *ls/ls* envahissent le côlon explanté des animaux normaux mais sont incapables de faire de même avec le côlon terminal des animaux *ls/ls*. Des études à l'aide de d'**agrégats chimères** obtenus en mélangeant des blastomères de type sauvage avec d'autres, du type *ls/ls*, et introduits dans des souris pseudogestantes supportent également la probabilité que la qualité de la paroi intestinale de la souris *ls/ls* est responsable de l'inaptitude des cellules de la crête neurale à coloniser la paroi et à se différencier. La stratégie utilisée dans ces études fut de recourir à un **gène reporter**, spécifiquement, le transgène *Dβ H-nlacZ*, qui avait été introduit dans les cellules *ls/ls*.



Fig. 5.10 Vues dorsale et latérale d'une souris transgénique qui exprime le gène bactérien *lac Z* dans les tissus qui produisent également la périphérine (voir texte). L'enzyme codé par *lacZ* provoque, chez les cellules qui le produisent, l'apparition d'une coloration bleue dans des conditions appropriées d'incubation. La coloration bleue est localisée dans de petits neurones dérivés de la crête neurale et situés dans les ganglions des racines dorsales ainsi que dans les axones de ces cellules qui pénètrent la moelle épinière au niveau de la région de celle-ci qui recouvre les colonnes grises (lignes parasagittales). (Photographie aimablement offerte par Teri Belecky-Adams et le Dr. Linda Parysek.)

Le gène *lacZ* encode l'enzyme β-galactosidase, qui catalyse une réaction produisant une couleur bleue dans les cellules contenant *lacZ* lorsque le tissu est incubé dans des solutions contenant les substrats appropriés (voir Fig. 5.10). Il a été montré que les agrégats chimères ne développent pas de mégacôlon congénital si plus de 20 % de cellules sont du type sauvage ; il a également été établi que les cellules *ls/ls* sont capables de coloniser tout l'intestin de ces animaux.

Les études microscopiques du côlon des souris *ls/ls* ont montré que la matrice extracellulaire du segment d'intestin affecté n'est pas normal ; la membrane basale entourant les cellules musculaires lisses sont développées en excès et contiennent trop de molécules de la matrice extracellulaire, notamment de la laminine, du collagène de type IV et des glucosaminoglycannes. On pense maintenant que l'excès de laminine dans le segment terminal de l'intestin induit la différenciation prématurée des cellules de la crête neurale en neurones non mobiles, expliquant leur incapacité à envahir la paroi intestinale. La relation spécifique entre le système endothéline-3/récepteur endothéline B (voir plus haut) et la formation d'un excès de laminine chez ces souris est un problème pour des études futures.

Principes expérimentaux

ÉTUDES EXPÉRIMENTALES SUR LA CRÊTE NEURALE

Les questions principales à propos de la crête neurale persistent

L'origine et les destinées des cellules de la crête neurale ont été envisagées dans le chapitre 4. Il apparaît que des stratégies expérimentales pleines d'imagination sont nécessaires pour analyser les innombrables lignées de développement des cellules de la crête neurale et saisir les mécanismes à l'origine de cette diversité. Quelques approches créatives ont été mises au point et ont fourni divers types d'informations. Nous en savons maintenant, un peu plus, sur les origines, les voies de migration et le devenir des sous-populations de la crête neurale. Cependant, des questions persistent, notamment à propos de la nature et de l'identité des signaux qui guident les cellules en migration, des mécanismes par lesquels elles migrent et sur la nature des interactions cellulaires qui président à leur différenciation.

Différentes techniques sont utilisées pour étudier les lignées cellulaires de la crête neurale

Les expériences classiques de résection et de transplantation sont techniquement simples mais présentent des problèmes d'interprétation. Dans une étude destinée à apprécier les effets de la résection de la crête neurale, une fine tranche de gouttière ou de tube neural est enlevée chez un animal d'expérience, à un stade donné du développement, en vue de savoir quelle structure ne va pas se développer. Cette manière de procéder a fourni des réponses dans certains cas mais, dans d'autres, les résultats ont été

difficiles à interpréter. Tout d'abord, les embryons possèdent, apparemment, une certaine capacité de remplacer fonctionnellement la crête supprimée. En outre, il n'est pas aisé de définir avec précision les limites des sous-populations de crête neurale de sorte que les résultats de différentes expériences posent des problèmes ardus de comparaison. Enfin, il est très malaisé d'exclure la possibilité selon laquelle l'absence de développement d'une lignée n'est pas due à la suppression des cellules-mères de la crête neurale mais bien à l'ablation accidentelle d'autres éléments cellulaires essentiels à leur différenciation.

Les résultats des expériences de transplantation ont alimenté un autre sujet intéressant de controverse dans ce domaine. Dans certains cas, la culture d'un seul explant de crête neurale donne naissance à plusieurs dérivés. De ce fait, il en a été déduit que les cellules de la crête neurale seraient **pluripotentes** ; c'est-à-dire qu'elles pourraient, de manière innée, être à l'origine de plusieurs ou même de tous les dérivés et que leur destinée serait uniquement déterminée par l'environnement rencontré en culture ou au cours de leur migration naturelle. Cependant, une interprétation alternative permet de suggérer que l'explant à l'origine de plusieurs dérivés serait formé d'une population hétérogène de cellules **unipotentes** déjà limitées à une seule voie de développement.

Les techniques de marquage cellulaire permettent l'étude de la migration et de la différenciation des cellules de la crête neurale in vivo

Les premières études sur les lignées cellulaires embryonnaires étaient fondées sur des marqueurs naturels observés dans certaines cellules, tels des grains de pigment ou des morphologies nucléaires particulières ou des inclusions vitellines, et qui permettent de suivre la migration et la différenciation de celles-ci. Cette approche ne fut cependant d'aucun intérêt dans le cas de la crête neurale car les cellules de celle-ci sont dépourvues de signes distinctifs naturels. Une technique mise au point pour circonvenir cette difficulté fut de transplanter les cellules de la crête neurale d'un embryon fortement marqué à la thymidine tritiée à un autre, dépourvu de marquage. Les cellules du donneur transportent la thymidine radioactive dans leur ADN. Après la prise de la greffe, la migration de ces cellules et de leurs descendants peut être suivie par autoradiographie. Cependant, du fait que la radioactivité se dilue chaque fois qu'une cellule se divise et synthétise de l'ADN nouveau, cette technique ne permet de suivre une lignée cellulaire que sur quelques générations.

Le problème de la dilution du marqueur a été résolu par le développement du **système des embryons chimères caille-poulet** (Fig. 5-11). Les cellules de caille se développent normalement lorsqu'elles sont implantées chez le poulet et possèdent un marqueur nucléaire naturel facile à visualiser dans les préparations microscopiques. Un fragment de la gouttière ou du tube neural peut être transplanté d'un embryon de caille à un embryon de poulet et, après la prise de la greffe, les cellules de caille peuvent être repérées en recherchant celles qui possèdent un nucléole très apparent.

La question de savoir si les cellules de la crête neurale sont pluripotentes ou unipotentes a été partiellement résolue par des expériences dans lesquelles les cellules de caille ont été transplantées en différents endroits, le long du tube neural du poulet. Ces recherches ont montré que les sous-populations de crête neurale ont des capacités de développement quelque peu diversifiée. Lorsqu'elles sont transplantées en plusieurs endroits nouveaux, elles s'avèrent capables de former certains mais pas tous les dérivés normaux propres à ces endroits. La question de savoir si cette pluripotentialité des *sous-populations* de crête neurale correspond à la pluripotentialité des cellules prises individuellement reste cependant posée du fait que les transplants utilisés dans ces expériences sont relativement grands. Il n'est pas possible de savoir si un transplant est pluripotent parce qu'il contient une population hétérogène de cellules unipotentes.

Les expériences de marquage cellulaire isolé permettent de surmonter les problèmes d'interprétation posés par celles fondées sur le marquage à la thymidine ou sur le système caille-poulet. Il est maintenant possible de suivre le développement d'une seule cellule de la crête neurale en lui administrant un marqueur très fluorescent, permanent et non toxique ou en l'infectant avec des rétrovirus encodant des marqueurs de protéines (par exemple, *lacZ*). L'avantage des études par injection est que les cellules vivement fluorescentes peuvent être identifiées immédiatement, permettant une vérification instantanée du fait qu'une seule d'entre elles a été marquée. Cependant, comme avec la thymidine tritiée, ces colorants finissent par se diluer et tomber en dessous du niveau de détection, bien que tardivement cependant. Dans le cas des expériences avec marquage par le rétrovirus, le signal ne se dilue pas parce que le gène encodant le marquage est incorporé dans l'ADN de la cellule et dans celui de sa descendance. Un inconvénient de cette manière de procéder est qu'il n'est pas possible de contrôler la région dans laquelle les séquences de rétrovirus ont été incorporées. En outre, il est difficile d'établir qu'une seule cellule a été infectée. Toutefois, ces deux voies d'approche ont permis des observations significatives à

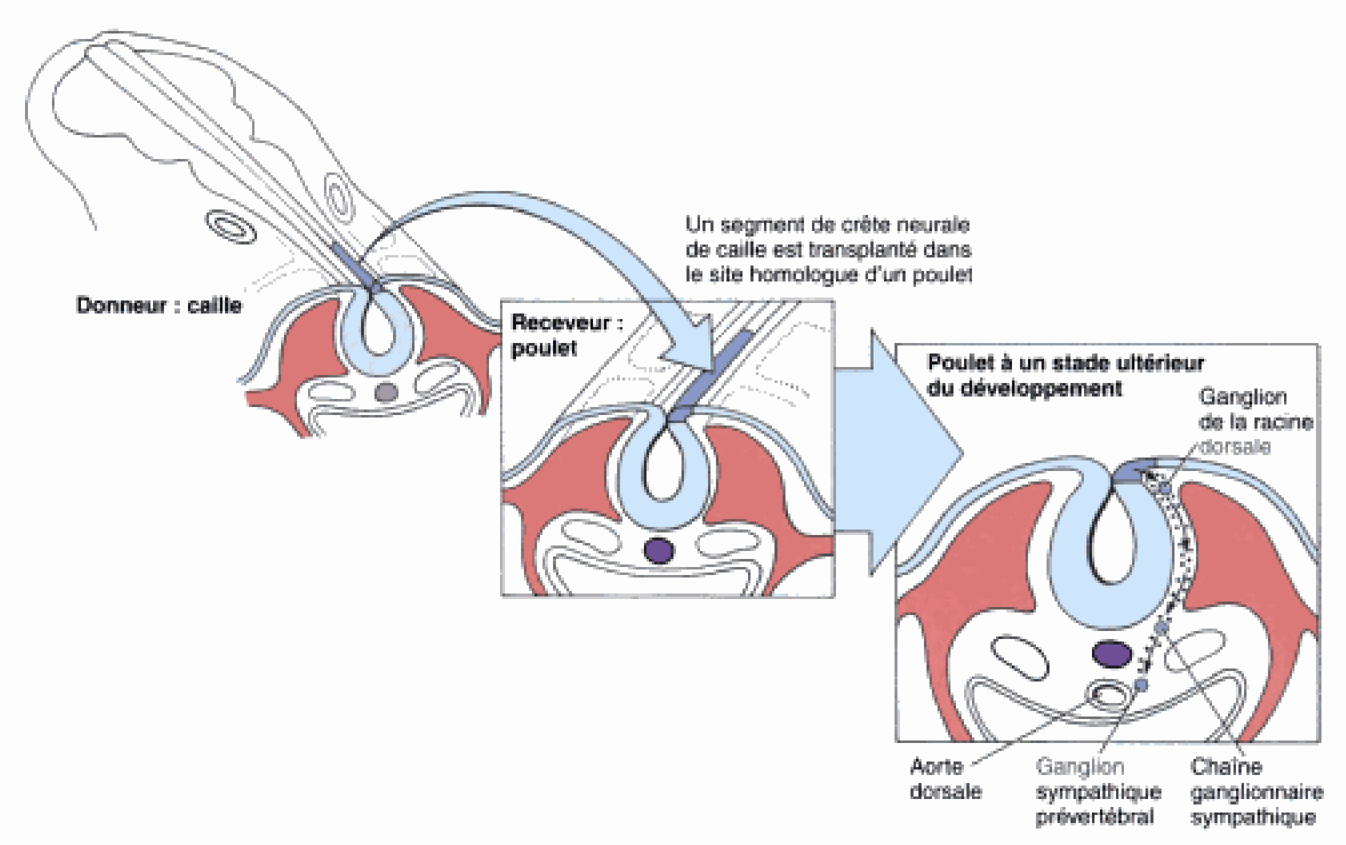


Fig. 5.11 Dans ce système d'embryon chimère caille — poulet, dont Le Douarin est le pionnier, un segment de tube neural de caille est transplanté au même endroit chez un embryon de poulet de même âge. Après la prise de la greffe, les cellules de la crête neurale de caille migrent vers leurs sites naturels où elles sont faciles à distinguer des cellules du poulet par leur nucléole caractéristique. En pratique, les transplantations portent sur des fragments plus grands de tube neural contenant les cellules présomptives des crêtes neurales.

propos du comportement et du devenir des cellules de la crête neurale. Ces études ont montré que, dans certains cas, une seule cellule de crête neurale injectée avec du lysinate de dextran marqué à la rhodamine (LDR), ainsi qu'avec le colorant DiI, ou encore avec des réplicats incompétents de rétrovirus avant ou au cours de la migration des cellules filles donne une variété de dérivés de la crête neurale. Par conséquent, certaines cellules au moins sont **multipotentes.**

Par exemple, l'analyse, chez la souris, des précurseurs des cellules de la crête neurale, injectés avec LDR, montre que leur potentiel de développement dépend, en partie, du moment où ils ont quitté le tube neural. Les cellules isolées, injectées au début de la migration peuvent donner naissance à des cellules du tube neural ainsi qu'à celles, dérivées de la crête neurale, qui migrent le long des voies habituelles, dorsale ou ventrale. Les cellules dérivées de la voie dorsale comprennent des mélanocytes et les cellules des ganglions dorsaux alors que les cellules dérivées de la voie ventrale forment les cellules ganglionnaires sympathiques ainsi que celles de la médullaire de la glande surrénale. Au contraire, les cellules de la crête neurale qui migrent tardivement sont limitées à la voie dorsale.

La migration ciblée et la différenciation des sous-populations de crête neurale dépendent également de la sensibilité aux signaux de l'environnement. La capacité d'une sous-population spécifique de la crête neurale à migrer vers une cible déterminée peut également dépendre de son habilité à reconnaître des molécules spécifiques de la matrice extracellulaire. Le guidage par **réponses instructives**, comme la laminine, la ténascine et la fibronectine, par exemple, peut être impliqué dans la migration des cellules de la crête neurale crâniale, alors que d'autres sous-populations, spécifiques de la matrice extracellulaire du tronc, peuvent uniquement jouer des **rôles permissifs.** La capacité des sous-populations à survivre et à proliférer peut aussi dépendre de leurs uniques possi-

bilités de répondre à des **substances trophiques** spécifiques exprimées le long de leur voie de migration. Par exemple, le **plateled-derived growth factor** et le **c-kit ligand** ont été impliqués dans la survie et la prolifération de certains précurseurs non-neuronaux de la crête neurale (voir plus loin) alors que d'autres facteurs neurotrophiques, comme la **neurotrophine-3** (**NT-3**, un membre de la famille des facteurs de croissance NGF) et l'**acide rétinoïque** peuvent promouvoir sélectivement la survie des précurseurs neurogéniques de la crête neurale du tronc.

Certains mutants peuvent fournir des informations à propos des mécanismes de la migration de la crête neurale et de la restriction développementale

Plusieurs souris mutantes caractérisées par des défauts du développement de la crête neurale, en plus de celles envisagées dans la section des applications cliniques, ont été décrites. Certaines de ces mutations affectent l'activité prolifératrice des cellules souches de la crête neurale, alors que d'autres sont caractérisées par des défauts dans la pigmentation ou dans l'innervation de l'intestin ou encore par des troubles dans le développement de la crête neurale crâniale.

Des séries intéressantes de souris mutantes où la migration des cellules de la crête neurale est affectée sont appelées **white-spotting (*W*)** et **Steel (*Sl*)**. Le locus *W* est un proto-oncogène qui encode un c-kit tyrosine kinase récepteur (**c-kit récepteur**) alors que le locus *Sl* encode le ligand de ce récepteur, le **c-kit ligand.** En effet, les mutations de chacun de ces gènes produisent un spectre similaire d'anomalies, impliquant spécialement la migration des cellules souches embryonnaires. Par exemple, dans les formes sévères des mutations de chacun de ces loci, les cellules germinales primordiales ne colonisent pas les gonades, provoquant de la stérilité (voir Ch. 10), alors que les cellules souches hématopoïétiques ne migrent pas de la vésicule vitelline vers le foie, entraînant des insuffisances sévères dans la formation du sang. Des mutations moins graves affectent la stérilité différentielle mâle ou femelle et la perte sélective des progéniteurs hématopoïétiques spécifiques (voir Ch. 8). En plus des troubles dans les lignées germinale et sanguine, ces mutations peuvent également provoquer un spectre de défauts de la pigmentation suggérant un effet possible sur une autre population de cellules embryonnaires migrantes, les cellules de la crête neurale, précurseurs des mélanocytes.

Il est vraisemblable que le c-kit ligand soit un facteur trophique requis pour la survie des prémélanocytes plutôt que pour leur différenciation précoce et leur migration. Il a été suggéré que ce facteur pourrait contrôler l'expression du récepteur correspondant dans les précurseurs des mélanocytes de la crête neurale. Ensemble, ils agiraient sur l'adhésion de ces cellules à la matrice extracellulaire. Il apparaît donc que le c-kit ligand doit être exprimé par les cellules le long de la route de migration des mélanocytes ainsi qu'au niveau de la cible terminale alors que le récepteur correspondant doit être exprimé par les prémélanocytes eux-mêmes. Une **forme soluble** du c-kit ligand est apparemment requise pour la survie précoce des prémélanocytes dans une **aire de migration** entre le somite, l'ectoderme de surface et le tube neural. Au contraire, l'expression d'une **forme associée aux membranes** serait requise pour la survie tardive des prémélanocytes dans le derme.

Une série impressionnante de gènes supplémentaires affectant les mécanismes spécifiques de la différenciation, de la migration et de la survie des cellules de la crête neurale a été décrite au cours de ces dernières années. La mutation Patch (*Ph*) de la sous-unité alpha du platelet-derived growth factor ($PDGF_{2\alpha}$) altère le développement des dérivés non-neuronaux de la crête neurale. Le knock-out transgénique des gènes encodant les protéines agissant comme récepteurs de l'acide rétinoïque entraîne des défauts dans le cloisonnement du coeur (voir Ch. 7) alors que les homozygotes du mutant kreisler (*kr*) présente une gamme étendue de malformations crânio-faciales attribuées à une expression anormale de plusieurs gènes *Hox* et à une rupture dans le développement des cellules de la crête neurale. Ces derniers gènes jouent apparemment des rôles pivots dans la cascade de signaux qui contrôlent la différenciation et la migration des cellules de la crête neurale (voir Ch. 12). Un nombre additionnel de gènes supplémentaires impliqués dans la différenciation et la migration des cellules de la crête neurale ont été identifiés en analysant l'ADN complémentaire (ADNc) de la crête neurale et du tube neural exprimé au stade du développement précoce du système nerveux. Un tel gène, *Noelin-1*, est exprimé par la plaque neurale, puis, plus tard, par les plis neuraux, le tube neural et les cellules en migration de la crête neurale. De manière intéressante, l'expression en excès de *Noelin-1* prolonge la période au cours de laquelle les cellules de la crête neurale sont produites, amenant un excès de celles-ci. Ces résultats indiquent que la protéine produite par *Noelin-1* serait une glycoprotéine qui pourrait déterminer quand et comment les cellules du tube neural peuvent être converties en cellules des

crêtes neurales. Le fait que *Noelin-1* soit exprimée par les cellules en migration de la crête neurale s'accorde également avec le fait que cette protéine joue un rôle dans la différenciation ultérieure et la migration des cellules de la crête neurale. Ces observations montrent aussi le pouvoir discriminateur de l'ADNc de la crête neurale et du tube neural envers des gènes nouveaux impliqués dans la naissance, la migration et la différenciation des cellules de la crête neurale. Une telle recherche pourra par la suite conduire à une meilleure compréhension des manifestations cliniques des anomalies congénitales de la crête neurale.

LECTURES CONSEILLÉES

Embryologie descriptive

Altman J, Bayer S. 1985. The development of the rat spinal cord. Adv Anat Embryol Cell Biol 85 : 1

Bronner-Fraser M. 1993. Environnemental influences on neural cell migration. J Neurobiol 24 : 233

Davies AM. 1990. Ontogeny of the somatosensory system. Annu Rev Neurosci 13 : 61

Erickson CA. 1988. Control of pathfinding by the avian neural crest. Development (Suppl.) 103 : 63

Fearon ER, Cho KR, Nigro JM, et al. 1990. Identification of a chromosome 18q gene that is altered in colorectal cancers. Science 247 : 49

Goodman CS. 1996. Mechanisms and molecules that control growth cone guidance. Annu Rev Neurosci 19 : 341

Henion PD, Weston JA. 1994. Retinoic acid selectivity promotes the survival and proliferation of neurogenic precursors in cultured neural crest cell populations. Dev Biol 161 : 243

Kazuko K-M, Masu M, Hink L, et al. 1996. Deleted in colorectal cancer (DCC) encodes a netrin receptor. Cell 87 : 175

Kennedy TE, Serafini T, de la Torre J, et al. 1994. Netrins are diffusible chemotropic factors for commissural axons in the embryonic spinal cord. Cell 78 : 425

Keynes R, Cook G, Davies J, et al. 1990. Segmentation and the development of the vertebrate nervous system. J Physiol Paris 84 : 27

Landmesser L. 1988. Peripheral guidance cues and the formation of specific motor projections in the chick. p. 121. *In* Easter SS Jr, Barald KF, Carlson BM (eds). Message to Mind. Sinauer Associates, Inc, Publishers, Sunderland, MA

Levi-Montalcini R. 1987. The nerve growth factor : thirty-five years later. EMBO J 6 : 1145

Tosney KW. 1988. Somites and axon guidance. Scanning Electron Microsc 2 : 427

Vielmetter J, Kayyem JF, Roman JM, et al. 1994. Neogenin, an avian cell surface protein expressed during terminal neuronal differentiation, is closely related to the human tumor suppressor molecule Deleted in Colorectal Cancer. J Cell Biol 127 : 2009

Applications cliniques

Baynash AG, Hosoda K, Gia A, el al. 1994. Interaction of endothelin-3 with endothelin-B receptor is essential for development of epidural melanocytes and enteric neurons. Cell 79 : 1277

Bolk S, Pelet A, Hofstra R, et al. 2000. A human model for multigenic inheritance : phenotypic expression in Hirschsprung's disease requires both the RET gene and a new 9q31 locus. Proc Natl Acad Sci USA 97 : 268

Carcassonne M, Guys JM, Morisson-Lacombe G, Kreitman B. 1989. Management of Hirschsprung's disease : curative surgery before 3 months of age. J Pediatr Surg 24 : 1032

Dow E, Cross S, Wolgemuth J, et al. 1994. Second locus for Hirschsprung disease/Waardenburg syndrome in a large Mennonite kindred. Am J Med Genet 53 : 75

Edery P, Lyonnet S, Mulligan L, et al. 1994. Mutations of the RET proto-oncogene in Hirschsprung's disease. Nature 367 : 378

Hosoda K, Hammer RE, Richardson JA, et al. 1994. Targeted and natural (piebald-lethal) mutations of endothelin-B receptor gene produce megacolon associated with spotted coat color in mice. Cell 79 : 1267

Kaour RP, Yost C, Palmiter RD. 1993. Aggregation chimeras demonstrate that the primary defect responsible for aganglionic megacolon in 15 thals spotted mice is not neuroblast. Autonomous Dev 117 : 993

Paran WJ, Liddell RA, Wright A, et al. 1995. A high resolution linkage map of the lethal spotting locus : a mouse model for Hirschsprung's disease. Mammalian Genome 6 : 1

Payette RP, Tennyson VM, Pomeranz HD et al. 1988. Accumulation of components of basal laminae : association with the failure of neural crest cells to colonize the presumptive aganglionic bowel of *ls/ls* mutant mice. Dev Biol 125 : 341

Ramalho-Santos M, MeltonD, McMahon A. 2000. Hedgehog signals regulate multiple aspects of gastrointestinal development. Development 127 : 2763

Rothman TP, Gershon MD. 1984. Regionally defective colonization of the terminal bowel by precursors of enteric neurons in lethal spotted mutant mice. Neuroscience 12 : 1293

Swenson O. 1989. My early experience with Hirschsprung's disease. J Pediatr Surg 24 : 839

Principes expérimentaux

Barembaum M, Moreno T, LaBonne C, et al. 2000. Noelin-1 is a secreted glycoprotein involved in generation of neural crest. Nat Cell Biol 2 : 219

Besmer P, Manova K, Duttlinger R, et al. 1993. The c-kit ligand (steel factor) and its receptor c- kit/w pleiotropic roles in gene to genesis and melanogenesis. Development (Suppl.) 125

Bolk S, Pelet A, Hofstra R, et al. 2000. A human model for multigenic inheritance : phenotypic expression in Hirschsprung's disease requires both the *RET* gene and a new 9q31 locus. Proc Natl Acad Sci USA 97 : 268

Bronner-Fraser M. 1995. Origin and developmental potential of the neural crest. Exp Cell Res 218 : 405

Cable J, Jackson I, Steel K. 1995. Mutations of the *W* locus affect survival of neural crest-derived melanocytes in the mouse. Mech Dev 50 : 139

Gershon MD, Clalazonitis A, Rothman TP. 1993. From neural crest to bowel : development of the enteric nervous system. J Neurobiol 24 : 199

Horstadius S. 1950. The Neural Crest. Its Properties and Derivatives in the Light of Experimental Research. Oxford University Press, London.

Kinasi T, Springer T. 1994. Steel factor and c-kit regulate cell matrix adhesion. Blood 83 : 1033

Le Douarin NM, Smith J. 1988. Development of the peripheral nervous system from the neural crest. Annu Rev Cell Biol 4 : 375

Morrison-Graham K, Weston JA. 1989. Mouse mutants provide new insights into the role of extracellular matrix in cell migration and differentiation. Trends Genet. 5 : 116

Motro B, vander Kooy D, Rossant J, et al. 1991. Contiguous patterns of c-kit and steel expression : analysis of mutations at the *W* and *Sl* loci. Development 113 : 120

Ramalho-Santos M, Melton D, McMahon A. 2000. Hedgehog signals regulate multiple aspects of gastrointestinal development. Development 127 : 2763

Reid K, Nishikawa S-I, Bartlett PF, Murphy M. 1995. Steel factor directs melanocyte development in vitro through selective regulation of the number c-kit+ progenitors. Dev Biol 169 : 568

Serbedzija G, Bronner-Fraser M, Fraser S. 1994. Developmental potential of trunk neural crest cells in mouse. Development 120 : 1709

Vogel K, Marusich M, Weston JA. 1993. Restriction of neurogenic ablity during neural crest migration. J Neurobiol 24 : 162

Wehrle-Haller B, Weston J. 1995. Soluble and cell-bound forms of steel factor activity play distinct roles in melanocyte precursor dispersal and survival on the lateral neural crest migration pathway. Development 121 : 731

Weston JA. 1970. The migration and differentiation of neural crest cells. Adv Morphog 8 :41



6

Plicature de l'embryon

Résumé

Au cours du bref laps de temps que représente la quatrième semaine, l'embryon subit un processus complexe de **plicature** qui a pour effet de convertir le disque embryonnaire plat en une structure à trois dimensions, reconnaissable comme vertébré. La principale force responsable de la plicature de l'embryon réside dans la croissance différentielle de ses différentes portions. Le disque embryonnaire grandit vivement au cours de la quatrième semaine, surtout en longueur, alors que le développement de la vésicule vitelline ne se poursuit guère. Etant donné que le bord externe de l'endoderme embryonnaire est attaché à la vésicule vitelline, le disque en expansion est contraint de s'infléchir et de prendre une forme convexe. La plicature commence, au jour 22, dans les régions céphalique et latérales de l'embryon et affecte la partie caudale au jour 23. A la suite de cette plicature, les bords céphalique, latéraux et caudal du disque embryonnaire se rapprochent les uns des autres, sur la ligne médiane ventrale. Les feuillets endodermique, mésodermique et ectodermique du disque embryonnaire fusionnent avec leurs homologues du côté opposé, donnant ainsi naissance à un corps à trois dimensions, en forme de poisson.

Le processus de fusion, sur la ligne médiane, transforme l'endoderme embryonnaire plat en un tube intestinal. Au début, celui-ci présente deux extrémités aveugles, une crâniale et une caudale — l'**intestin antérieur** et l'**intestin postérieur**, respectivement — séparées par le futur **intestin moyen**, qui reste en communication avec la vésicule vitelline. Au fur et à mesure que les bords latéraux des divers feuillets du disque embryonnaire s'unissent sur la ligne médiane ventrale, l'intestin moyen est progressivement transformé en un tube et le col de la vésicule vitelline se réduit à un étroit **conduit vitellin.**

Lorsque les bords de l'ectoderme fusionnent le long de la ligne médiane, l'espace intercepté par le mésoderme de la lame latérale est enfermé dans l'embryon et devient le **cœlome intra-embryonnaire**. Le mésoderme de la lame latérale est à l'origine des **membranes séreuses** qui tapissent le cœlome : la **somatopleure**, disposée à la face interne de la paroi du corps, et la **splanchnopleure**, recouvrant le tube digestif. La portion abdominale de celui-ci est suspendue dans le cœlome par le **mésentère dorsal**, un double feuillet, mince, correspondant à la réflexion de la splanchnopleure dans la somatopleure.

La quatrième semaine est aussi le témoin de trois cloisonnages qui subdivisent le cœlome en cavités pleurales, péricardique et péritonéale. Le premier à se mettre en place est le **septum transversum**, un bloc de mésoderme, en forme de coin, à l'origine d'une structure ventrale qui divise le cœlome en une **cavité péricardique primitive**, thoracique, et une **cavité péritonéale**, abdominale. La courbure céphalique ainsi que la croissance différentielle de la tête et du cou déplacent ce bloc de mésoderme du bord supérieur du disque embryonnaire en direction caudale, jusqu'à l'endroit occupé par le futur diaphragme. Les **plis pleuro-péricardiques**, à direction frontale, apparaissent sur la paroi latérale de la cavité péricardique primitive et grandissent en direction médiale pour s'unir l'un à l'autre et avec la face ventrale du mésoderme de l'intestin antérieur, divisant, par conséquent, la cavité péricardique primitive en **cavité péricardique** définitive et en **cavités pleurales.** Initialement,

ces dernières communiquent avec la cavité péritonéale, par l'intermédiaire d'une paire de **canaux péricardo-péritonéaux** passant dorsalement au septum transversum. Cependant, une paire de **membranes pleuro-péritonéales**, transversales, croissent en direction ventrale, à partir de la paroi dorsale du corps, pour s'unir au septum transversum, fermant ainsi les canaux péricardo-péritonéaux. Le septum transversum et les membranes pleuro-péritonéales sont ainsi à l'origine de la plus grande partie du futur diaphragme.

Au jour 22, l'intestin antérieur présente une évagination ventrale, le **diverticule respiratoire** ou **bourgeon pulmonaire**, ébauche des poumons. Pendant qu'il se développe, celui-ci reste tapissé par une couche de mésoderme splanchnopleural à l'origine de l'arbre vasculaire des poumons ainsi que du cartilage et du tissu musculaire des bronches. Du jour 26 au jour 28, le bourgeon pulmonaire allongé se bifurque en **bourgeons bronchiques primaires** droit et gauche, qui donneront les deux poumons. Dans le courant de la cinquième semaine, une seconde génération de ramifications produit trois **bourgeons bronchiques secondaires**, à droite, et deux, à gauche. Ceux-ci sont les ébauches des futurs lobes pulmonaires. Les bourgeons bronchiques et leur revêtement splanchnopleural continuent à grandir et à se ramifier, remplissant progressivement les cavités pleurales. À 28 semaines, la seizième ramification fournit les **bronchioles terminales** qui, à leur tour, se partagent en deux ou plusieurs **bronchioles respiratoires**. À 36 semaines, ces bronchioles s'entourent de capillaires et deviennent les **sacs terminaux** ou **alvéoles primitives**. De 36 semaines à la naissance, les alvéoles mûrissent. D'autres continuent à être produites au cours de la première enfance, probablement jusqu'à l'âge de huit ans.

Par suite de la plicature, l'amnios, qui provenait à l'origine du bord dorsal de l'ectoderme du disque embryonnaire, est attiré ventralement pour entourer tout l'embryon, en prenant pour origine l'**anneau ombilical** qui entoure les racines du conduit vitellin et le pédicule embryonnaire. L'amnios s'étend également jusqu'à remplir la cavité choriale et fusionner avec le chorion. L'amnios entoure d'un feuillet, la membrane amniotique, le pédicule embryonnaire et la vésicule vitelline. Cet ensemble composite devient le **cordon ombilical**.

LA FORME DU CORPS D'UN VERTÉBRÉ PROVIENT DES PLICATURES CÉPHALO-CAUDALE ET LATÉRALE

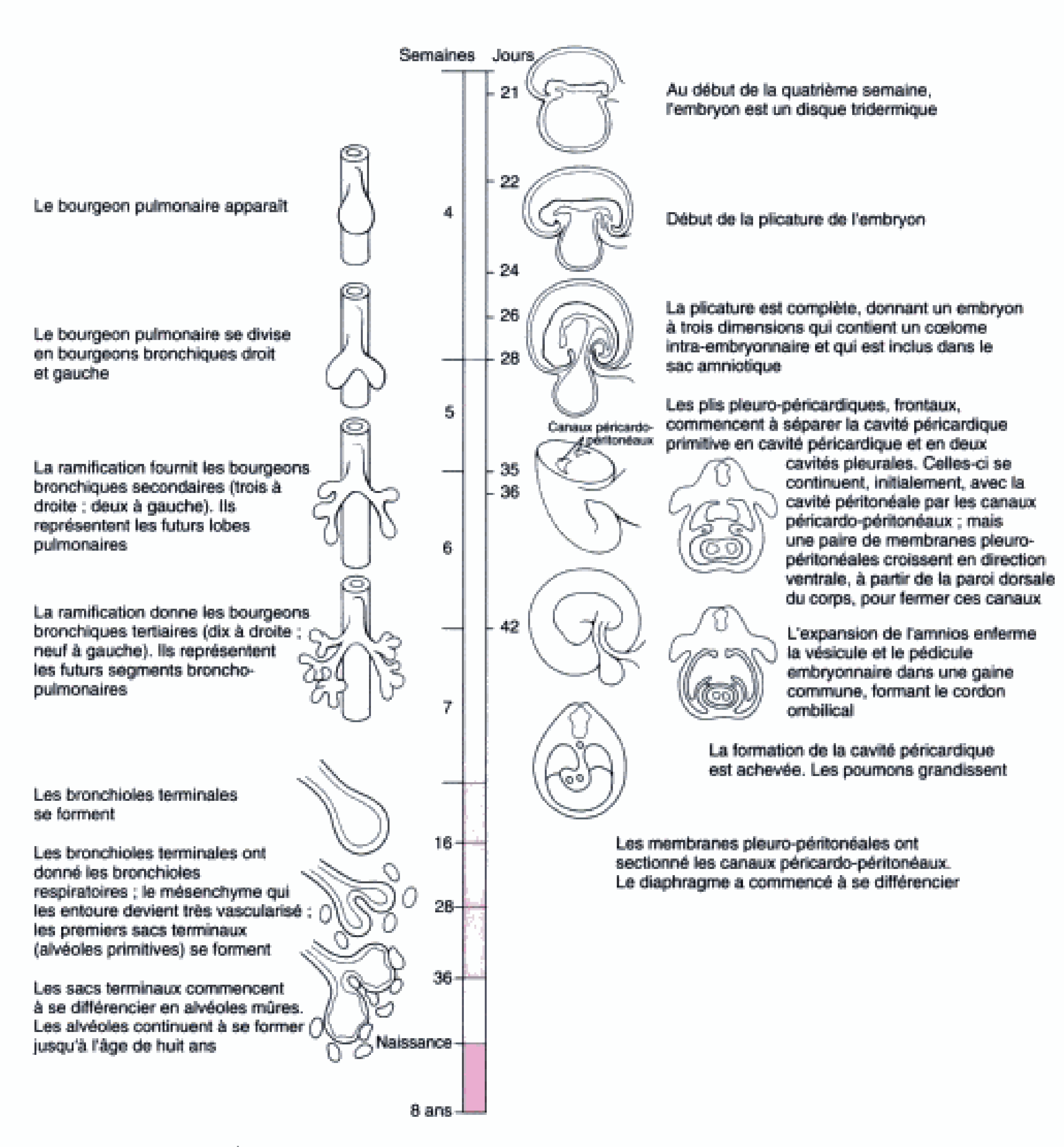
La croissance différentielle et le changement actif de forme entraînent la plicature de l'embryon

À la fin de la troisième semaine, l'embryon est un disque plat, ovoïde, tridermique. Au cours de la quatrième semaine, il grandit rapidement, surtout en longueur, et subit un processus de plicature qui est à l'origine de la forme reconnaissable d'un corps de vertébré (Fig. 6.1 et 6.2). Quoiqu'un certain remaniement des feuillets tissulaires prenne place, la principale force responsable de la plicature de l'embryon résulte de la croissance différentielle des différentes structures embryonnaires. Au cours de la quatrième semaine, le disque embryonnaire et l'amnios grandissent vigoureusement alors que la vésicule vitelline ne le fait guère. Comme celle-ci est attachée au bord ventral du disque embryonnaire, elle contraint ce dernier à ballonner en une structure à trois dimensions, à peu près cylindrique. Le développement de la notochorde, du tube neural et des somites raidit l'axe dorsal de l'embryon de sorte que l'essentiel de la plicature affecte le mince et flexible pourtour extérieur du disque. Les bords crânial, caudal et latéraux de ce disque s'infléchissent complètement, sous les structures de l'axe dorsal, pour donner la face ventrale du corps. Comme l'embryon grandit plus vite en longueur qu'en largeur, ces inflexions sont davantage marquées aux extrémités crâniale et caudale (surtout) de l'embryon que sur les côtés.

La courbure céphalique peut se produire en réponse à l'excès de croissance et à l'inflexion du tube neural

En préparation de la plicature, les larges et épais plis neuraux céphaliques se soulèvent dorsalement, par prolifération et migration du mésenchyme céphalique sous-jacent (le **mésenchyme** est du tissu conjonctif embryonnaire lâche). Comme la portion céphalique de l'axe embryonnaire recouvre la vésicule vitelline, la plaque neurale céphalique s'infléchit à angle aigu en des endroits spécifiques. La première de ces courbures à apparaître est la **courbure céphalique** ou **mésencéphalique** ; elle affecte la région du futur mésencéphale (voir Ch. 4 et 13). Au jour 22, l'angle entre le prosencéphale et le rhombencéphale vaut à peu près 150 degrés ; au jour 23, il est réduit à 100 degrés.

Comme décrit dans le chapitre 3, le bord crânial du disque embryonnaire — le mince territoire situé rostralement à la plaque neurale — contient la membrane bucco-pharyngienne qui représente la future bouche de l'embryon. Crânialement à la membrane



Échelle temps. Plicature de l'embryon ; développement des cavités péricardique, pleurales et péritonéale ; développement des poumons.

bucco-pharyngienne, une deuxième structure importante a commencé à se mettre en place : l'**aire cardiogénique**, en forme de fer à cheval, à l'origine du coeur (voir Ch. 7). L'hypertrophie et la courbure de la lame neurale céphalique induisent l'inflexion du bord crânial du disque embryonnaire pour former le versant ventral des futurs face, cou et thorax. Ce processus déplace la membrane bucco-pharyngienne vers la

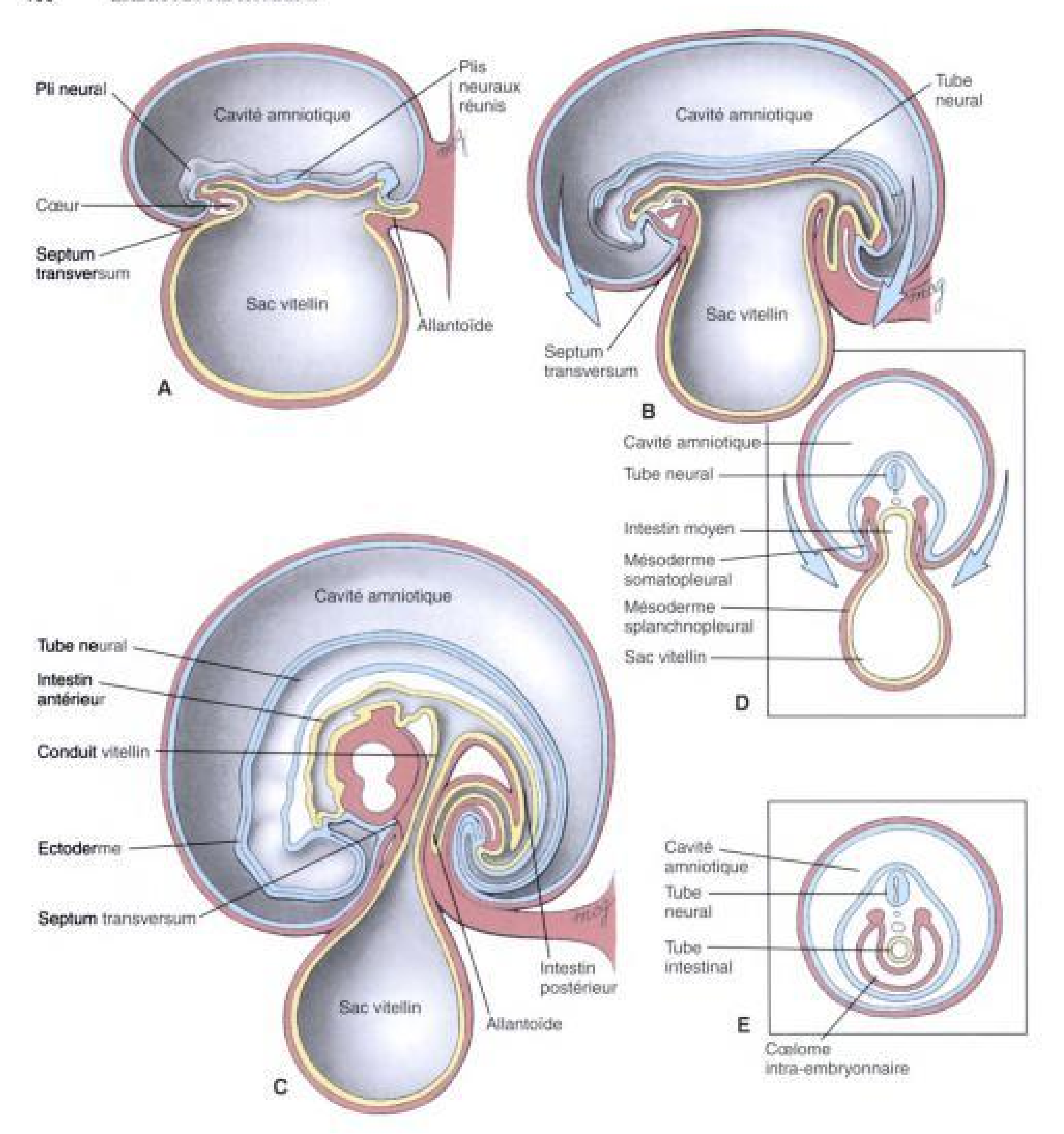


Fig. 6.1 Processus de plicature céphalo-caudale et latérale qui transforme le disque embryonnaire plat en un corps de vertébré à trois dimensions. Lorsque la plicature se produit, l'embryon croît plus rapidement que la vésicule vitelline ; la cavité de celle-ci reste en communication avec le tube digestif en formation par un conduit vitellin en voie de rétrécissement. Dans le disque embryonnaire, le septum transversum se forme crânialement à l'aire cardiogénique, *A*, et est déplacé vers le bas, dans la future région thoracique, par suite de la plicature de l'extrémité crâniale de l'embryon *B, C*. L'allantoïde et le pédicule embryonnaire s'unissent à la vésicule vitelline et au conduit vitellin par suite de la plicature de l'extrémité caudale de l'embryon. *A — C*. La fusion de l'ectoderme, du mésoderme, des futures cavités coelomiques et de l'endoderme des versants opposés ne se produit pas dans le voisinage immédiat du canal vitellin, *D*, mais bien dans les régions plus crâniales ou plus caudales. *E*.





Fig. 6.2 *A*, Forme caractéristique d'un embryon humain de quatre semaines, juste après le processus de plicature. A remarquer la relativement grande vésicule vitelline définitive. *B*, Embryon de cinq semaines avec début d'apparence humaine en trois dimensions. La vésicule vitelline a été enlevée. (*A*, micrographie, en microscopie électronique à balayage, aimablement offerte par le Dr. Arnold Tamarin.)

région de la future bouche et l'aire cardiogénique, vers le futur thorax (voir Fig. 6.1).

Une seconde structure importante, amenée dans le futur thorax par la courbure céphalique, n'est autre que le **septum transversum**. Celui-ci apparaît, au jour 22, comme un cordon épaissi de mésoderme situé entre l'aire cardiogénique et le bord crânial du disque embryonnaire. La courbure céphalique amène ce cordon ventralement et caudalement, jusqu'à s'insinuer comme un coin entre la région cardiogénique et le col de la vésicule vitelline (voir Fig. 6.1*B*,*E* ; voir aussi Fig. 6.5*A*). Comme décrit plus loin dans ce chapitre, le septum transversum forme le cloisonnement initial du cœlome en deux cavités, une thoracique et une abdominale et est à l'origine d'une portion du diaphragme ainsi que du méso ventral de l'estomac et du duodénum (voir Ch. 9).

La plicature caudale amène le pédicule embryonnaire au contact de la vésicule vitelline

Débutant au jour 23, un processus similaire de plicature entreprend la région caudale de l'embryon, lorsque l'allongement rapide du tube neural et l'hypertrophie des somites débordent le bord caudal de la vésicule vitelline. Du fait de la relative rigidité de ces structures axiales dorsales, le fin bord caudal du disque embryonnaire, contenant la membrane cloacale, s'infléchit vers le bas et devient une partie de la face ventrale de l'embryon (voir Fig. 6.1). Lorsque le bord caudal du disque s'incurve en dessous du corps, le pédicule embryonnaire (qui unit l'extrémité caudale du disque embryonnaire au placenta en formation) est déplacé crânialement,

jusqu'à fusionner avec le col de la vésicule vitelline, laquelle commence à s'allonger et à se rétrécir (voir Fig. 6.1 et 6.2). La racine du pédicule embryonnaire contient un mince diverticule endodermique de l'intestin postérieur, l'**allantoïde** (voir Fig. 6.1*E*). Le devenir de cette structure est abordé dans le chapitre 9.

Les bords latéraux du disque embryonnaire fusionnent sur la ligne médiane ventrale

En même temps que la plicature céphalo-caudale, les côtés droit et gauche du disque embryonnaire s'incurvent fortement en direction ventrale, étranglant et rétrécissant le col de la vésicule vitelline (voir Fig. 6.1*C*). Aux extrémités crâniale et caudale de l'embryon, ces bords latéraux du disque viennent au contact l'un de l'autre et s'unissent jusqu'à hauteur de l'ombilic. Lorsque les bords se rencontrent, les feuillets ectodermique, mésodermique et endodermique s'unissent aux feuillets correspondants du côté opposé (voir Fig. 6.1*E*). Il en résulte que l'ectoderme du disque embryonnaire original recouvre toute la surface de l'embryon à trois dimensions excepté la future **région ombilicale**, où la vésicule vitelline et le pédicule embryonnaire émergent. L'ectoderme, avec des contributions des dermatomes, du mésoderme de la lame latérale et de la crête neurale fourniront la peau par la suite (voir Ch. 14).

La fusion des bords latéraux de l'endoderme donne le tube digestif

L'endoderme du disque embryonnaire tridermique est destiné à devenir le revêtement intérieur du tractus gastro-intestinal. Lorsque les bords crânial, caudal et latéraux de l'embryon se rencontrent et fusionnent, les portions supérieure et inférieure de l'endoderme sont transformées en tubes à extrémité aveugle, les futurs **intestins antérieur** et **postérieur**. Au départ, l'**intestin moyen**, intermédiaire, est largement ouvert, en communication avec la vésicule vitelline (voir Fig. 6.1*A*,*B*). Cependant, lorsque les bords latéraux de l'endoderme fusionnent sur la ligne médiane ventrale, le col de la vésicule vitelline est progressivement rétréci et l'intestin moyen transformé en un tube. À la fin de la sixième semaine, le tube digestif est entièrement constitué et le col de la vésicule vitelline a été réduit à une mince tige, le **conduit vitellin** (voir Fig. 6.1*C*). L'extrémité crâniale de l'intestin antérieur est coiffée par la membrane bucco-pharyngienne ; celle-ci se rompt à la fin de la quatrième semaine pour former la bouche. L'extrémité caudale de l'intestin postérieur est comblée par la membrane cloacale qui se désintègre au cours de la septième semaine pour donner les orifices de l'anus et du système uro-génital (voir Ch. 10).

LA PLICATURE DE L'EMBRYON TRANSFORME LE CŒLOME INTRA-EMBRYONNAIRE EN UNE CAVITÉ FERMÉE

Le cœlome intra-embryonnaire, son revêtement séreux et ses mésentères sont des dérivés du mésoderme de la lame latérale

Comme indiqué dans le chapitre 3, le mésoderme de la lame latérale se partage en deux feuillets : la **somatopleure**, qui adhère à l'ectoderme, et la **splanchnopleure**, accolée à l'endoderme. L'espace compris entre ces deux feuillets est initialement ouvert, en communication avec la cavité choriale. Mais, lorsque les plis de l'embryon fusionnent le long de la ligne médiane ventrale, il se retrouve à l'intérieur de l'embryon et devient le **cœlome intra-embryonnaire** (Fig. 6.3 ; voir aussi Fig. 6.1*D*, *E*). Les deux feuillets du mésoderme de la lame latérale deviennent les **membranes séreuses** qui bordent cette cavité : la somatopleure tapisse la face interne de la paroi du tronc et la splanchnopleure revêt les viscères dérivés du tube intestinal.

Le mésentère dorsal suspend l'intestin abdominal dans le cœlome

Au moment où le cœlome apparaît, l'intestin est largement attaché à la paroi dorsale du tronc (voir Fig. 6.1*E* et 6.3*A*). Cependant, dans la région des futurs viscères abdominaux (depuis l'œsophage abdominal jusqu'à la partie la plus proximale du futur rectum), le mésenchyme s'étire progressivement, au cours de la quatrième semaine, pour devenir un fin **mésentère dorsal**, à deux feuillets, qui suspend les viscères abdominaux dans la cavité cœlomique (voir Fig. 6.3*B*). Le fait que le tube intestinal abdominal et ses dérivés soient suspen-

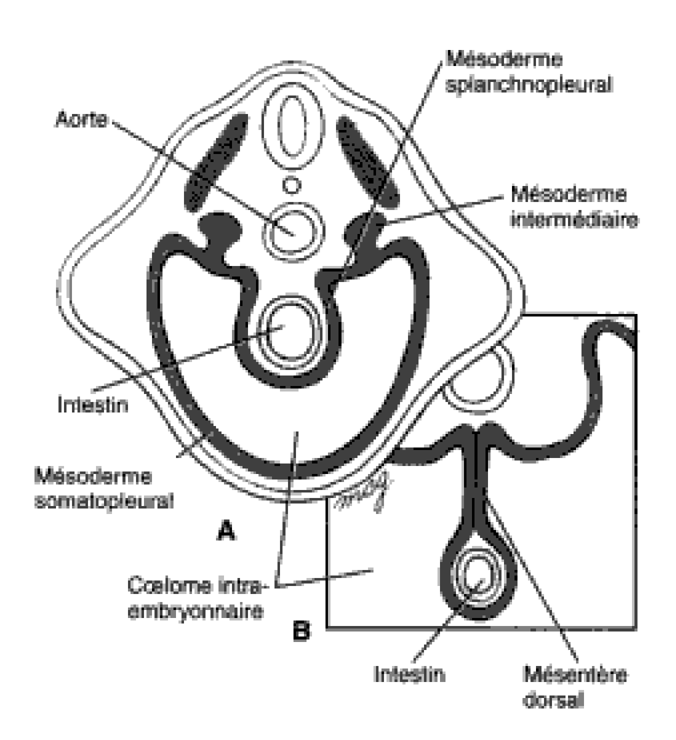


Fig. 6.3 Formation du mésentère dorsal. *A*, L'intestin primitif est initialement appendu à la paroi postérieure du tronc par une large bande de mésenchyme mais, *B*, dans les régions inférieures au septum transversum, cette connexion s'amincit pour devenir un mésentère membraneux, dorsal, constitué de péritoine réfléchi.

dus dans ce qui deviendra plus tard la cavité péritonéale, leur vaut d'être désignés comme viscères **intrapéritonéaux**. Ce vocable est traditionnel mais relativement mal choisi ; au sens strict, il n'y a rien dans la cavité péritonéale, sauf un peu de sérosité, et chez la femme, un ovocyte par mois.

Les organes rétropéritonéaux ne sont pas suspendus par le mésentère. À l'opposé de la localisation intrapéritonéale de la plus grande partie du tube digestif et de ses dérivés, certains viscères se développent contre la paroi du tronc et sont séparés du cœlome par une membrane séreuse de revêtement (Fig. 6.4*A*). Ces organes sont dits **rétropéritonéaux**. Il est important de se rendre compte que le terme *rétropéritonéal* signifie que l'organe est situé derrière le péritoine par rapport à la cavité de celui-ci — sans qu'il soit nécessairement situé dans la paroi postérieure du tronc. Par conséquent, les reins sont rétropéritonéaux, tout comme la vessie urinaire qui se développe dans la paroi antérieure du tronc (voir Fig. 6.4*A*).

Des parties du tube digestif adhèrent à la paroi du tronc au cours du développement et deviennent secondairement rétropéritonéales. Pour compliquer davantage la distinction entre organes intrapéritonéaux et rétropéritonéaux, certaines parties du tube digestif, qui sont initialement suspendues par le mésentère, fusionnent secondairement avec la paroi

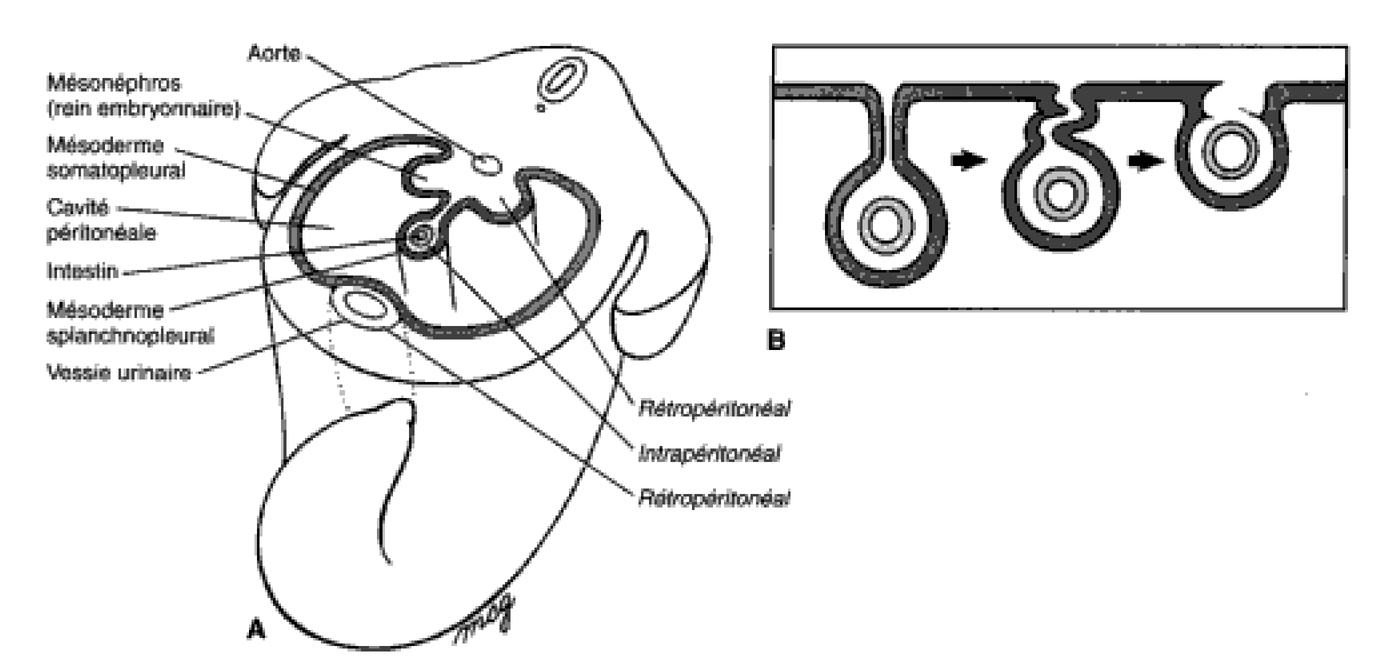


Fig. 6.4 Distinction entre viscères intrapéritonéaux, rétropéritonéaux et secondairement rétropéritonéaux. *A*, Les viscères suspendus dans la cavité péritonéale sont dits intrapéritonéaux alors que ceux qui sont incorporés dans la paroi du tronc et recouverts de péritoine sont dits rétropéritonéaux. *B*, Le mésentère, qui suspend certains organes rétropéritonéaux se raccourcit et dégénère lorsque ces derniers s'adossent à la paroi du tronc. Ces organes sont considérés comme secondairement rétropéritonéaux.

du corps et prennent ainsi l'aspect d'organes rétropéritonéaux (voir Fig. 6.4*B*). Ces organes, parmi lesquels se rangent les côlons ascendant et descendant, le duodénum, le pancréas, sont dits **secondairement rétropéritonéaux**. (Le développement du tractus gastro-intestinal est envisagé en détail dans le Ch. 9.)

LA FORMATION DU SAC PÉRICARDIQUE ET DU DIAPHRAGME, ENTRE LES SEMAINES 5 ET 7, SUBDIVISE LE CŒLOME EN QUATRE CAVITÉS

Le septum transversum sépare partiellement les cavités thoracique et abdominale

Le septum transversum représente une séparation transversale (horizontale) qui divise partiellement la cavité cœlomique en deux portions, une supérieure (thoracique) et une inférieure (abdominale) (Fig. 6.1*B*, *C* ; voir aussi Fig. 6.5). La portion supérieure contient le coeur en formation et est appelée **cavité péricardique primitive** alors que la portion inférieure n'est

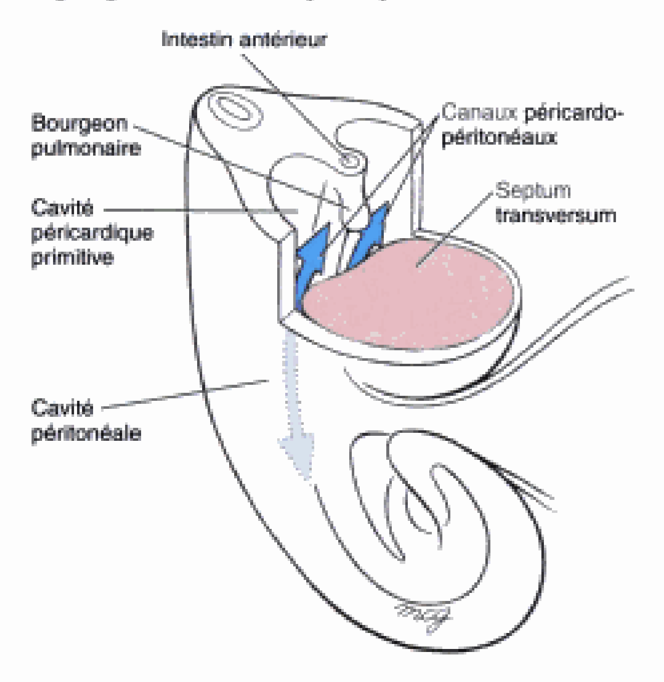


Fig. 6.5 Le septum transversum forme, dans la future région thoracique, une cloison ventrale qui sépare partiellement la cavité cœlomique intra-embryonnaire en une cavité péricardique primitive, supérieure, et une cavité péritonéale, inférieure. Ces cavités restent en communication l'une avec l'autre, postérieurement, par les canaux péricardo-péritonéaux (flèches).

autre que la future **cavité péritonéale**. Le septum transversum adhère, ventralement et latéralement, à la paroi du tronc et, dorsalement, au mésenchyme associé à l'intestin antérieur. Cependant, les cavités péritonéale et péricardique primitive communiquent par deux larges ouvertures dorso-latérales, les **canaux péricardo-péritonéaux** (voir Fig. 6.5).

La translocation caudale du septum transversum s'accompagne de l'allongement des nerfs phréniques

Au cours des quatrième et cinquième semaines, la poursuite de la plicature et de la croissance différentielle de l'axe embryonnaire entraînent un déplacement progressif du septum transversum en direction caudale. Le bord ventral de ce septum finit par s'attacher à la paroi antérieure du tronc, au niveau de la septième vertèbre thoracique, alors que, dorsalement, il adhère au mésenchyme de l'œsophage, à hauteur de la douzième vertèbre thoracique. Dans le même temps, les myoblastes (cellules précurseurs des muscles) se différencient dans le septum transversum. Ces cellules, à l'origine d'une partie du futur diaphragme, sont innervées par les nerfs spinaux correspondants au niveau cervical transitoire du septum transversum c'est-à-dire par des fibres issues des nerfs cervicaux 3, 4, 5 (C3, C4, C5). Ces fibres s'unissent pour constituer la paire de **nerfs phréniques**, qui s'allongent en suivant la migration, en direction caudale, du septum transversum.

Le sac péricardique est formé par les plis pleuro-péricardiques qui croissent, dans un plan frontal, à partir des parois latérales du corps

Au cours de la cinquième semaine, les cavités pleurales et péricardique sont isolées les unes des autres par les **plis pleuro-péricardiques** qui naissent dans un plan frontal, le long des parois latérales du tronc (Fig. 6.6). Ces cloisons apparaissent, au début de la cinquième semaine, comme de larges replis du mésenchyme et de la plèvre, qui se développent en direction médiale, à la rencontre l'un de l'autre, entre le cœur et les poumons en formation (voir Fig. 6.6*A*, *B*). A la fin de la cinquième semaine, ces plis se rejoignent et fusionnent avec le mésenchyme de l'intestin antérieur, divisant ainsi la cavité péricardique primitive en trois compartiments : un ventral, complètement fermé, la

cavité péricardique définitive, et deux dorso-latéraux, les **cavités pleurales** (voir Fig. 6.6*C*). Ces dernières sont toujours en communication avec la cavité péritonéale par l'intermédiaire des canaux péricardo-péritonéaux. (Le terme *canal péricardo-péritonéal* a été retenu alors que la cavité péritonéale ne communique qu'avec les cavités pleurales.)

Lorsque les bouts des plis pleuro-péricardiques se déplacent en direction médiale, à la rencontre l'un de l'autre, leur racines pivotent vers la ligne médiane ventrale (voir Fig. 6.6*B*,*C*). Au moment où ces bouts se rejoignent, pour isoler la cavité péricardique, leur racine prend origine sur la ligne médiane ventrale. Par conséquent, l'espace qui, à l'origine, constituait la portion latérale de la cavité péricardique primitive est converti en partie ventro-latérale des cavités pleurales droite et gauche.

Les plis pleuro-péricardiques ont trois couches, à savoir le mésenchyme de la paroi latérale du tronc pris en sandwich entre les deux feuillets mésodermiques de la somatopleure. Le fin sac péricardique définitif garde cette structure en trois couches, avec deux feuillets séreux, un interne et un externe (le **péricarde séreux**, interne, et la **plèvre médiastinale**, externe), séparés par un fin tissu conjonctif, dérivé du mésenchyme, le **péricarde fibreux**. Les nerfs phréniques qui, à l'origine, courent à travers la portion de mésenchyme de la paroi du tronc incorporée dans les plis pleuro-péricardiques, cheminent, chez l'adulte, le long du péricarde fibreux.

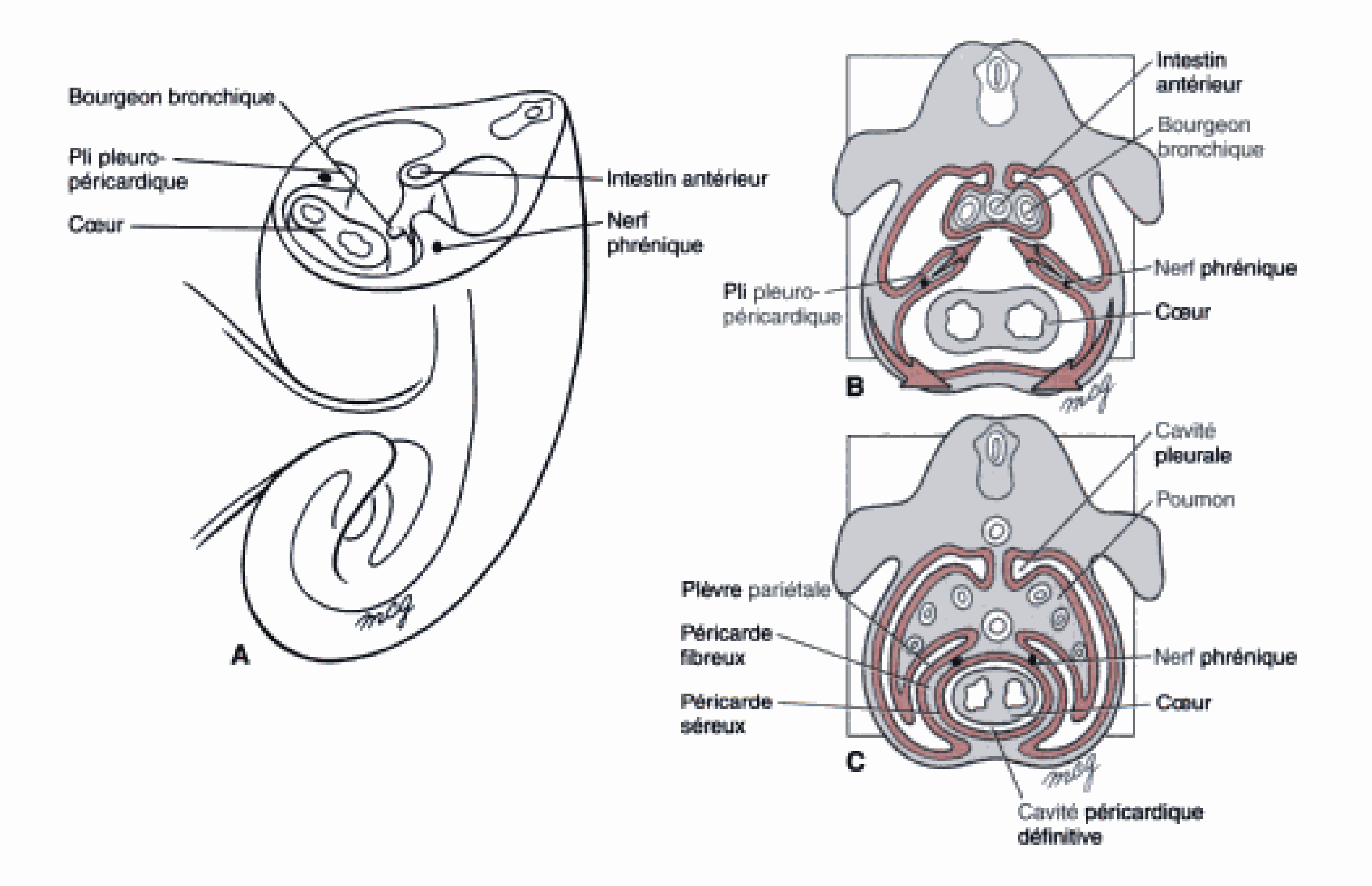


Fig. 6.6 Subdivision de la cavité péricardique primitive. *A*, Au cours de la cinquième semaine, les plis pleuro-péricardiques, à disposition frontale, croissent à partir des parois latérales du corps, en direction de la ligne médiane, où ils s'unissent l'un à l'autre ainsi qu'avec le mésoderme associé à l'œsophage. Simultanément, les racines de ces plis migrent ventralement de telle sorte qu'en fin de compte elles se détachent de la paroi abdominale ventrale. *B*, Les nerfs phréniques, incorporés à l'origine dans la paroi du corps, sont poussés dans ces cloisonnements en développement. *C*, Les plis pleuro-péricardiques et leur membrane séreuse associée forment le sac péricardique et transforment la cavité péricardique primitive en cavité péricardique définitive et en cavités pleurales droite et gauche.

Les membranes pleuro-péritonéales croissent à partir des parois postérieure et latérales du tronc, sectionnant les canaux péricardo-péritonéaux

Au début de la cinquième semaine, une paire de cloisons transversales, les **membranes pleuro-péritonéales**, se détachent le long d'une ligne oblique unissant la racine de la douzième côte aux sommets des côtes douze à sept (Fig. 6.7*A*). Ces membranes croissent en direction ventrale, pour s'unir au bord postérieur du septum transversum, sectionnant, par conséquent, les canaux péricardo-péritonéaux. La fermeture de ces canaux est achevée à la septième semaine (voir Fig. 6.7*B*). Les *membranes* sont dites *pleuro-péritonéales* parce qu'elles ne touchent pas le septum transversum avant que le sac péricardique ne se soit constitué ; elles séparent donc les cavités pleurales définitives de la cavité péritonéale.

Le canal péricardo-péritonéal gauche est plus large que le droit et se ferme plus tardivement que ce dernier. Comme envisagé dans la section des applications cliniques du présent chapitre, cette différence peut rendre compte du fait que les hernies diaphragmatiques congénitales des viscères abdominaux soient plus fréquentes à gauche qu'à droite.

LE DIAPHRAGME EST COMPOSÉ DE QUATRE STRUCTURES EMBRYONNAIRES

Le diaphragme définitif, musculo-tendineux, inclut des dérivés de quatre structures embryonnaires : (1) le septum transversum, (2) les membranes pleuro-péritonéales, (3) le mésoderme para-axial de la paroi du tronc et (4) le mésenchyme oesophagien (Fig. 6.8*A*). Certains myoblastes, qui proviennent du septum transversum, migrent dans les membranes pleuro-péritonéales, poussant leurs branches des nerfs phréniques à les accompagner. L'essentiel du septum transversum donne ensuite naissance au **centre tendineux** du diaphragme (voir Fig. 6.8*B*).

La portion du **muscle diaphragme** contenue dans les membranes pleuro-péritonéales est innervée par le nerf phrénique. Cependant, le pourtour extérieur de ce muscle, qui provient d'un anneau de la paroi du corps, issu du mésoderme para-axial (voir Fig. 6.7*B*), est innervée par les nerfs spinaux des niveaux T7 à T12. Enfin, le mésenchyme associé à l'intestin antérieur des niveaux L1 à L3 se condense pour former deux bandes musculaires, les **piliers droit** et **gauche** du diaphragme, qui proviennent de

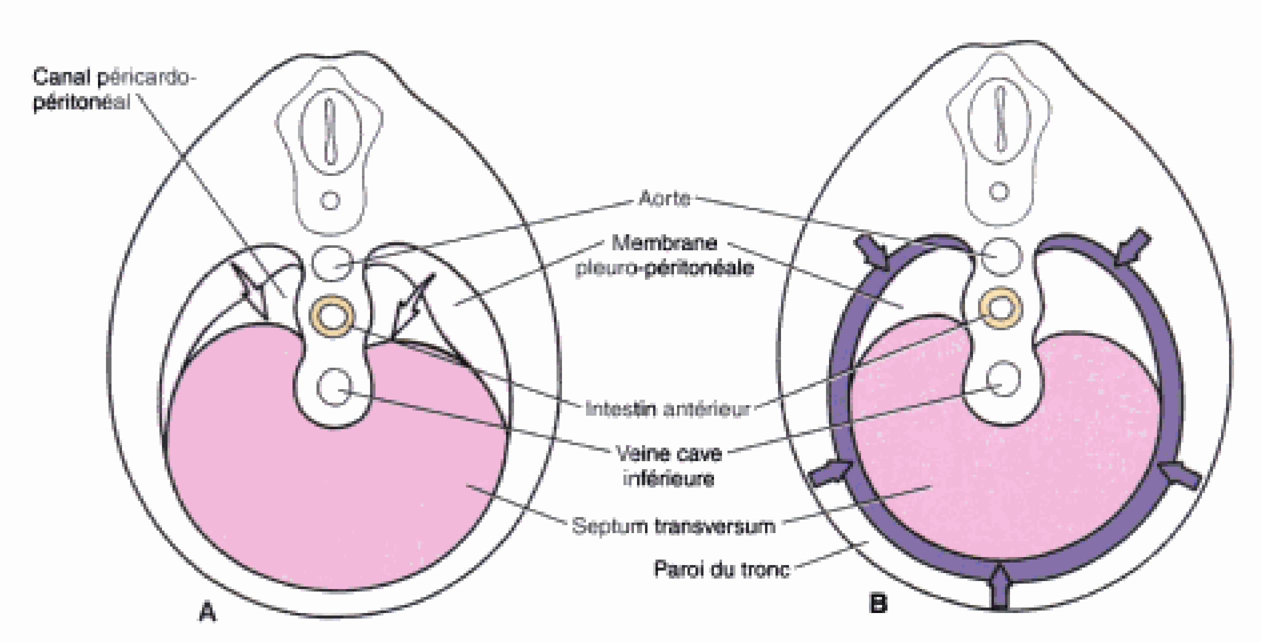


Fig. 6.7 Fermeture des canaux péricardo-péritonéaux. Entre la cinquième et la septième semaine, une paire de membranes pleuro-péritonéales, transversales, grandissent à partir de la paroi postérieure du tronc pour rencontrer le bord postérieur du septum transversum, fermant ainsi les canaux péricardo-péritonéaux. Ces membranes constituent les portions postérieures du diaphragme et isolent complètement les cavités pleurales de la cavité péritonéale.

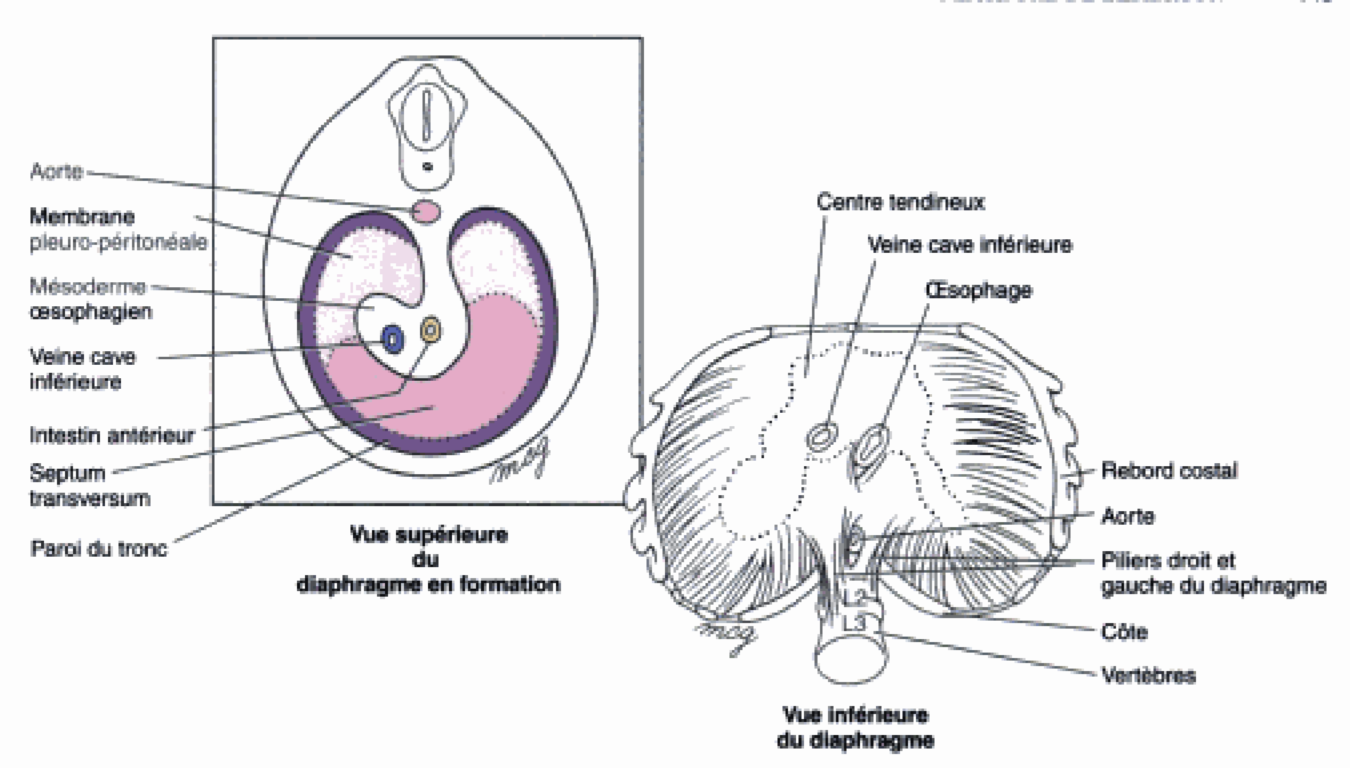


Fig. 6.8 Formation du diaphragme. Le diaphragme définitif est une structure composite qui inclut les éléments du septum transversum, des membranes pleuro-péritonéales, du mésenchyme oesophagien ainsi qu'un bord de mésoderme de la paroi du tronc.

la colonne vertébrale et qui rejoignent le versant dorso-médial du diaphragme (voir Fig. 6.8*B*). Le pilier droit se détache des corps vertébraux L1 à L3 et le pilier gauche, des corps vertébraux L1 et L2.

LES POUMONS COMMENCENT À SE DÉVELOPPER AU COURS DE LA QUATRIÈME SEMAINE ET LEUR MATURATION DÉBUTE JUSTE AVANT LA NAISSANCE

L'arbre respiratoire provient d'un diverticule de l'intestin antérieur qui subit une série contrôlée de bifurcations

Le premier rudiment de poumon, une évagination ventrale, en forme de quille, de l'endoderme de l'intestin antérieur, appelée **diverticule respiratoire** ou **bourgeon pulmonaire**, apparait au jour 22 (Fig. 6.9). Le bourgeon pulmonaire commence à croître ventro-caudalement, à travers le mésenchyme qui entoure l'intestin antérieur. Du jour 26 au jour 28, il subit une première bifurcation, le partageant en **bourgeons bronchiques primaires** droit et gauche (voir Fig. 6.9). Ces bourgeons sont les rudiments des deux poumons. Entre les semaines 5 à 28, ils se ramifient seize fois supplémentaires pour donner naissance à l'arbre bronchique des poumons. Des travaux expérimentaux suggèrent que le schéma de ramification de l'endoderme pulmonaire est contrôlé par le mésenchyme qui l'entoure. Les stades du développement des poumons sont résumés dans le tableau 6.1.

Le tronc de l'arbre respiratoire proximal à la première bifurcation donne la trachée et le larynx alors que les bourgeons bronchiques primaires droit et gauche deviennent les bronches principales correspondantes. La troisième ramification, qui se produit au début de la cinquième semaine, fournit trois **bourgeons bronchiques secondaires** à droite, et deux, à gauche (voir Fig. 6.9). Ces bourgeons sont à l'origine des lobes pulmonaires : ceux-ci sont au nombre de trois, pour le poumon droit, et de deux, pour le poumon gauche. Au cours de la sixième semaine, un qua-

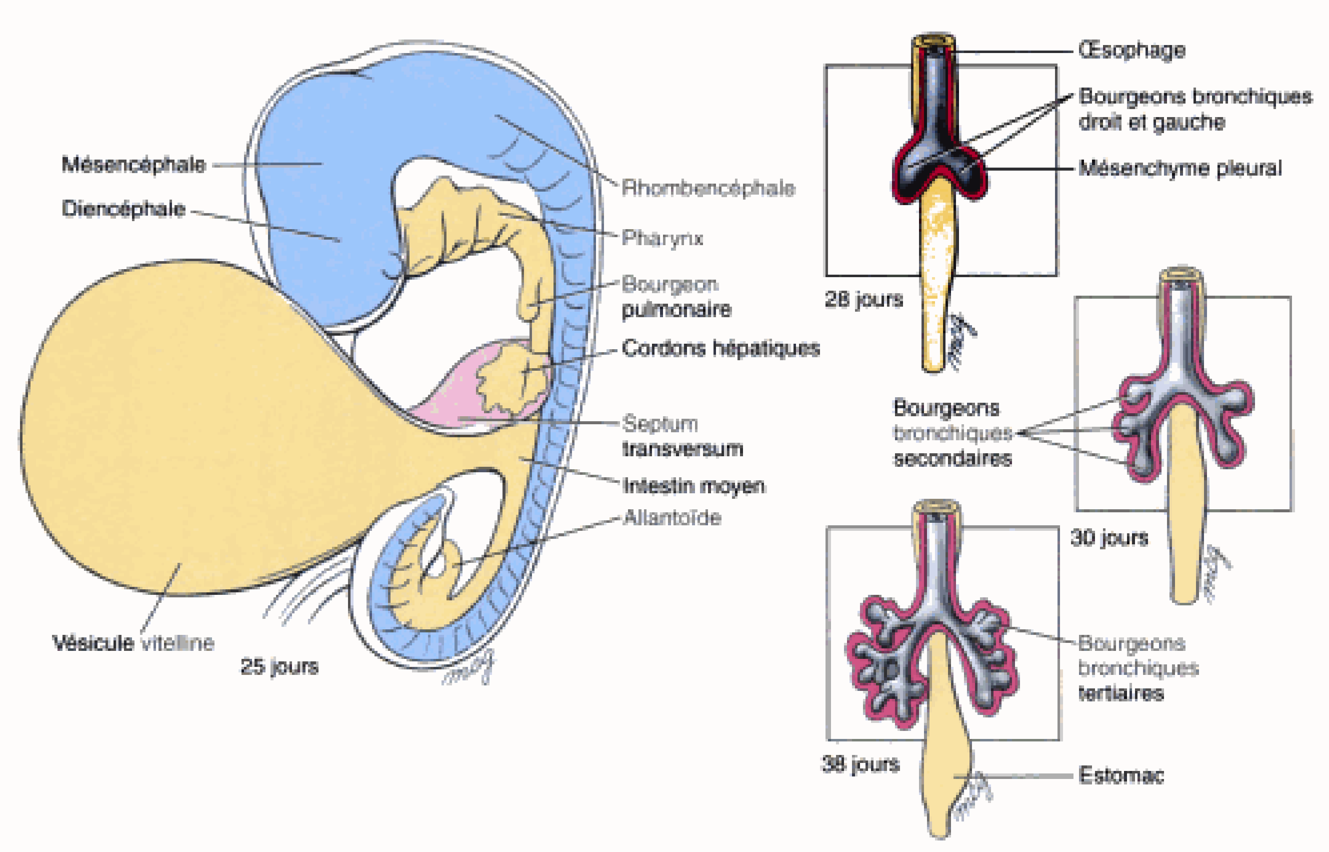


Fig. 6.9 Développement des bourgeons pulmonaires. Le bourgeon pulmonaire apparaît d'abord comme une évagination de l'intestin antérieur, au jour 22, puis il se partage en deux bourgeons bronchiques primaires, entre les jours 26 et 28. Au début de la cinquième semaine, le bourgeon bronchique droit se partage en trois bourgeons bronchiques secondaires et le gauche, en deux. Au cours de la sixième semaine, les bourgeons bronchiques secondaires fournissent les bourgeons bronchiques tertiaires (habituellement 10 à droite et 9 à gauche) pour les segments broncho-pulmonaires.

Tableau 6.1
Stades du développement du poumon humain

STADE DU DÉVELOPPEMENT	PÉRIODE	ÉVÉNEMENTS
Embryonnaire	26 jours à 6 semaines	Le bourgeon pulmonaire se présente comme une évagination de l'endoderme de l'intestin antérieur subissant trois premières ramifications à l'origine, successivement, des deux poumons, des lobes et des segments broncho-pulmonaires.
Pseudoglandulaire	6 à 16 semaines	L'arbre respiratoire des poumons subit 14 générations de ramifications supplémentaires aboutissant à la formation des bronchioles terminales.
Canaliculaire	16 à 28 semaines	Chaque bronchiole terminale se divise en deux ou plusieurs bronchioles respiratoires. La vascularisation de l'appareil respiratoire commence à se développer.
Sacculaire	28 à 36 semaines	Les bronchioles respiratoires se partagent pour produire les sacs terminaux (alvéoles primitives). Ceux-ci se forment encore pendant l'enfance.
Alvéolaire	36 semaines à la naissance	Les alvéoles mûrissent.

(Modifié d'après Langston C, Kida K, Reed M, Thurlbeck WM. 1984. Human lung growth in late gestation in the neonate. Am Rev Respir Dis 129 :607.)

trième embranchement est à l'origine de dix bronches tertiaires, des deux côtés pour les segments broncho-pulmonaires du poumon à maturité (voir Fig. 6.9).

Au cours de la seizième semaine, après environ quatorze ramifications supplémentaires, l'arbre respiratoire produit des petites branches, les **bronchioles terminales** (Fig. 6.10). Entre les semaines 16 et 28, chacune d'elles se divise en deux ou plusieurs **bronchioles respiratoires** et le mésoderme qui entoure ces formations devient très vascularisé (voir Fig. 6.10). À la semaine 28, la bronchiole respiratoire développe une dernière génération de branches trapues (voir Fig. 6.10). Celles-ci apparaissent dans un ordre crânio-caudal, en commençant par les plus crâniales. À la semaine 36, la première vague de branches terminales reçoit un réseau dense de capillaires et constituent les **sacs terminaux** (**alvéoles primitives**) (voir Fig. 6.10). Une respiration limitée est possible à ce stade, mais les alvéoles sont encore si peu nombreuses et immatures que les enfants nés à cet âge meurent souvent d'insuffisance respiratoire. (Ce problème est abordé dans la section des principes expérimentaux du présent chapitre.) Des sacs terminaux supplémentaires continuent à s'ajouter après la naissance, toujours dans un ordre crânio-caudal, probablement jusque vers l'âge de huit ans. Environ 20 à 70 millions de sacs terminaux apparaissent dans chaque poumon avant la naissance ; le nombre total, dans un poumon à maturité, varie de 300 à 400 millions. L'amincissement continu de l'épithélium pavimenteux bordant les sacs terminaux commence juste avant la naissance, aboutissant à la transformation de ces alvéoles primitives en alvéoles matures (voir Fig. 6.10).

Le poumon est un mélange composite d'endoderme et de mésoderme. L'endoderme du bourgeon pulmonaire est à l'origine du revêtement muqueux des bronches et des cellules épithéliales des alvéoles. Les vaisseaux du poumon, les muscles et les cartilages qui constituent le squelette des bronches dérivent de la splanchnopleure de l'intestin antérieur ; ce feuillet recouvre les bronches lorsqu'elles grandissent à partir du médiastin vers l'espace pleural.

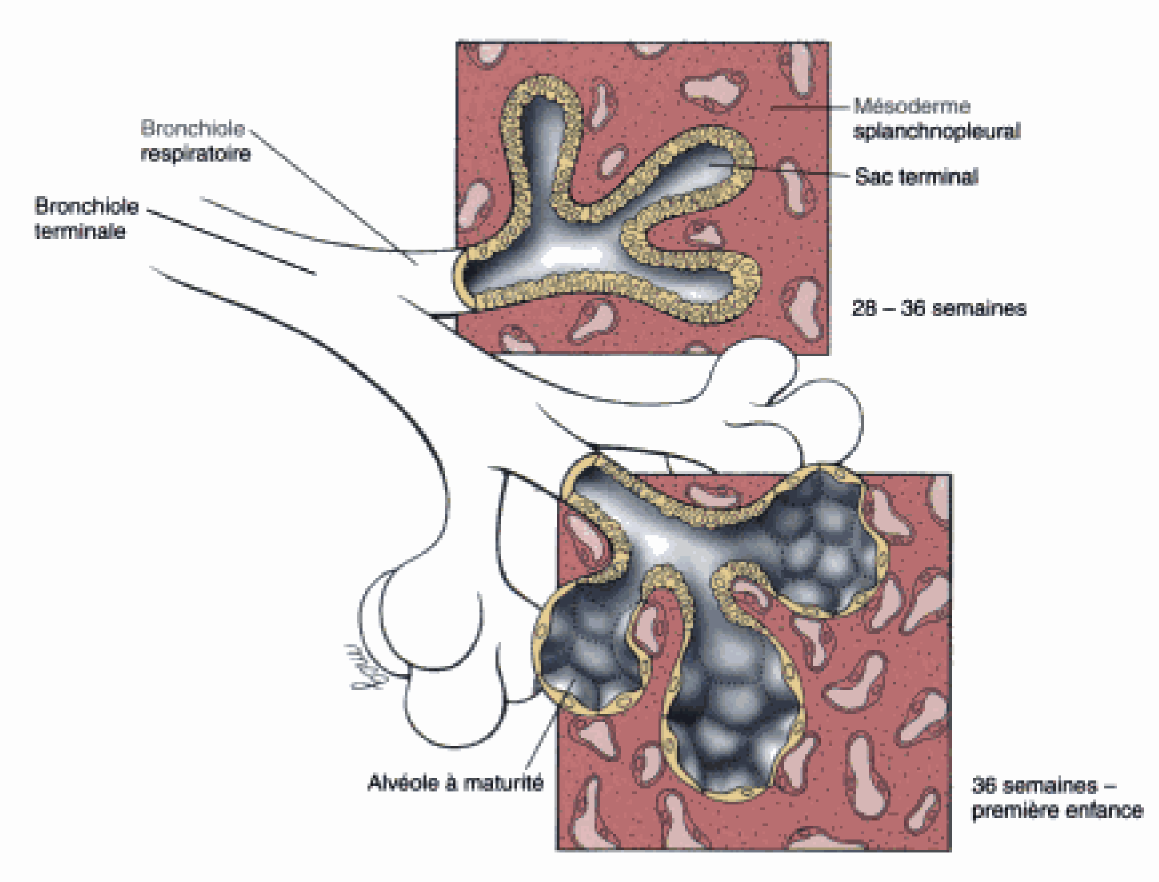


Fig. 6.10 Maturation du tissu pulmonaire. Les sacs terminaux (alvéoles primitives) commencent à se former entre les semaines 28 et 36 et leur maturation a lieu entre les semaines 36 et la naissance. Cependant, 5 à 20 % seulement de tous les sacs terminaux produits à l'âge de huit ans l'ont été avant la naissance.

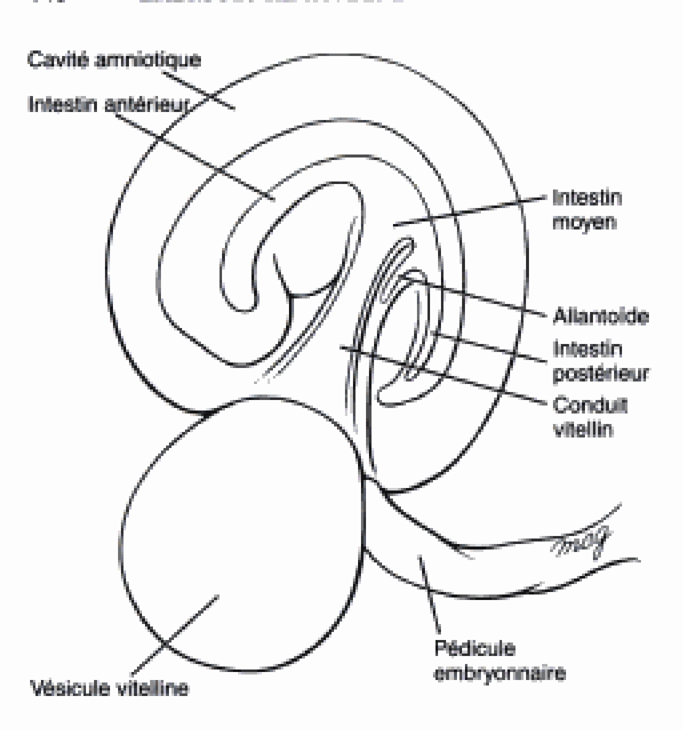
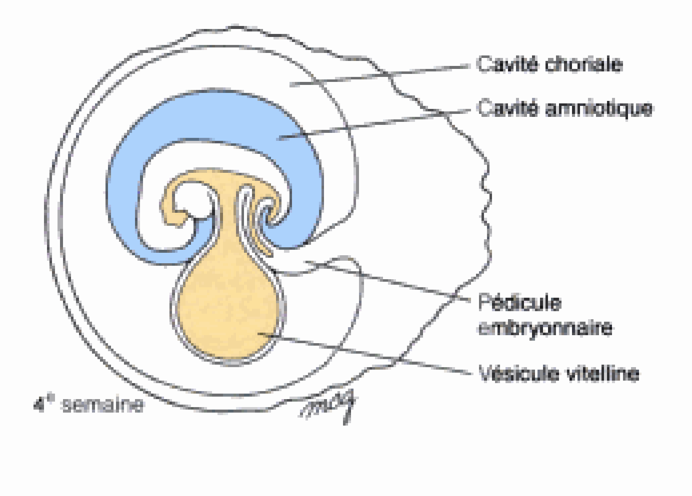
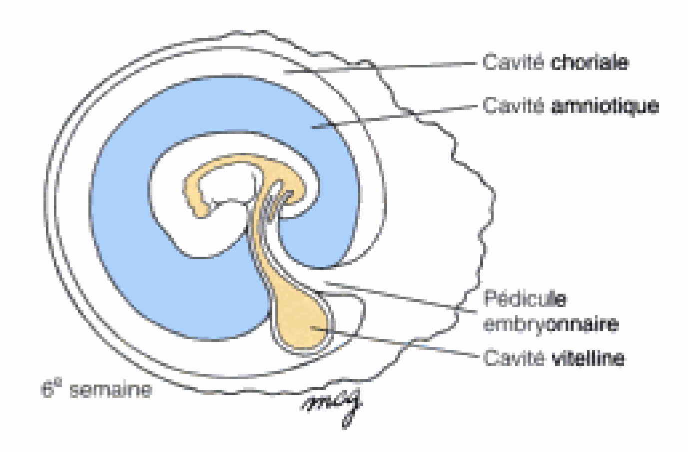


Fig. 6.11
Genèse du cordon ombilical. La plicature de l'embryon et l'expansion de la cavité amniotique amènent le pédicule embryonnaire et la vésicule vitelline à former le cordon ombilical. Comme l'amnios continue de s'accroître, un feuillet de la membrane amniotique entoure progressivement le cordon ombilical.





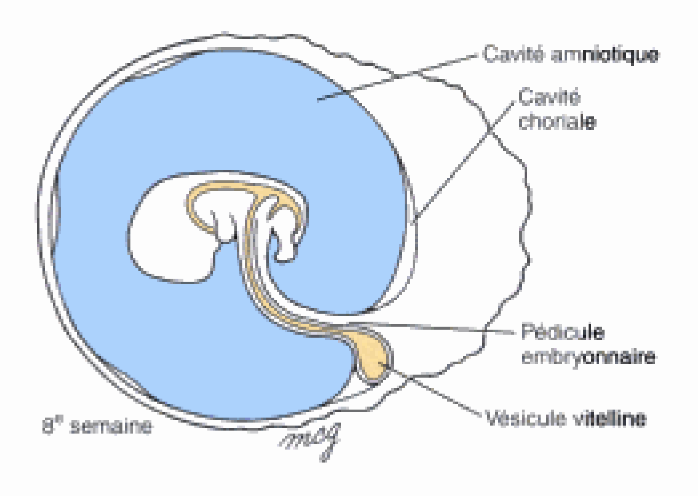


Fig. 6.12 La croissance rapide de la cavité amniotique remplit de liquide et oblitère la cavité choriale, entre les semaines 4 et 8.

Le cordon ombilical se constitue lorsque le pédicule embryonnaire et le conduit vitellin sont réunis par l'amnios en expansion

Lorsque l'embryon grandit et s'incurve, l'amnios fait de même, s'étendant jusqu'à entourer tout l'embryon, à l'exception de la région de l'ombilic où le pédicule embryonnaire et la vésicule vitelline émergent (Fig. 6.11). Entre les semaines 4 et 8, une augmentation de production de liquide amniotique provoque le gonflement de l'amnios jusqu'à remplacer complètement l'espace chorial (Fig. 6.12). Lorsque l'amnios vient au contact du chorion, les couches de mésoderme extra-embryonnaire recouvrant les deux membranes fusionnent de manière lâche. La cavité choriale disparait donc à l'exception de quelques vésicules rudimentaires.

Lorsque la plicature embryonnaire est achevée, l'amnios prend naissance à l'**anneau ombilical** qui entoure le conduit vitellin et le pédicule embryonnaire. L'expansion progressive de l'amnios établit, de ce fait, un tube de membrane amniotique qui emprisonne le

pédicule embryonnaire et le conduit vitellin (voir Fig. 6.11 et 6.12). Cette structure composite est maintenant appelée **cordon ombilical**. Lorsque celui-ci s'allonge, le conduit vitellin se rétrécit et la vésicule vitelline, en forme de poire, reste à l'intérieur du feuillet ombilical. Normalement, la vésicule et le conduit vitellins disparaissent à la naissance.

La fonction principale du cordon ombilical correspond, évidemment, à la circulation du sang entre l'embryon et le placenta. Les artères et les veines ombilicales se développent dans le pédicule embryonnaire pour assurer cette fonction (voir Ch. 7). L'amnios en expansion crée un vaste espace dans lequel le foetus peut grandir et se développer librement. Si l'apport de liquide amniotique est insuffisant (état connu sous le nom d'**oligohydramnios**), la cavité amniotique trop petite peut limiter la croissance fœtale et entraîner des malformations graves et de l'hypoplasie pulmonaire (voir la section des applications cliniques de ce chapitre).

Applications cliniques

Anomalies du développement du poumon

La différenciation anormale du bourgeon pulmonaire ou des bourgeons bronchiques provoque des malformations pulmonaires

Beaucoup d'anomalies du poumon résultent d'une incapacité du bourgeon pulmonaire ou d'un bourgeon bronchique à se ramifier ou à se différencier correctement. La forme la plus sévère de ces anomalies, l'**agénésie pulmonaire**, survient lorsque le bourgeon pulmonaire ne se partage pas en bronches droite et gauche et ne grandit pas. Des erreurs dans le schéma de ramification du poumon (**morphogenèse de la ramification**) au cours de la période embryonnaire ou au début de la période fœtale, sont responsables de défauts variant d'un nombre anormal de lobes pulmonaires ou de segments bronchiques à l'absence complète d'un poumon. Enfin, des défauts dans la subdivision des bronches terminales peuvent être responsables de la paucité en alvéoles même si l'arbre respiratoire est par ailleurs normal. Certains de ces défauts sont dus à une insuffisance intrinsèque, moléculaire et cellulaire, de la morphogenèse de ramification (voir la section des principes expérimentaux de ce chapitre). Cependant, la cause primaire de l'**hypoplasie pulmonaire** — un nombre réduit de segments ou de sacs terminaux — peut représenter une réponse à une certaine condition qui réduit le volume de la cavité pleurale et qui diminue, par conséquent, la croissance des poumons. Par exemple, l'hypoplasie pulmonaire peut être produite chez des animaux d'expérience en gonflant un ballon dans la cavité pleurale d'un fœtus in utero.

La hernie diaphragmatique congénitale est la cause la plus commune d'hypoplasie pulmonaire

Dans la **hernie diaphragmatique congénitale**, un des canaux péricardo-péritonéaux ne se ferme pas, permettant aux viscères abdominaux de faire saillie dans la cavité pleurale (Fig. 6.13). Si la masse des viscères déplacés est suffisante, elle pourra arrêter la croissance du poumon de son côté. La hernie diaphragmatique congénitale survient environ une fois sur 2500 enfants nés vivants. Le côté gauche du diaphragme est affecté quatre à huit fois plus souvent que le droit, probablement parce que le canal péricardo-péritonéal gauche est plus large que le droit et qu'il se ferme plus tardivement que ce dernier. Les hernies diaphragmatiques peuvent bénéficier d'une cure chirurgicale à la naissance et ont également pu, exceptionnellement, être corrigée pendant la vie foetale (voir Ch. 15). Cependant, si la hernie a entraîné une importante hypoplasie pulmonaire, le nouveau-né peut mourir d'insuffisance respiratoire même si la hernie a été traitée. De petites hernies congénitales peuvent parfois exister dans la région parasternale, ou à travers l'hiatus œsophagien, mais n'ont habituellement pas de conséquences cliniques sévères.

Plusieurs autres malformations peuvent provoquer de l'hypoplasie pulmonaire en réduisant le volume thoracique

Si le développement du tissu musculaire diaphragmatique est déficient, la compliance excessive de ce

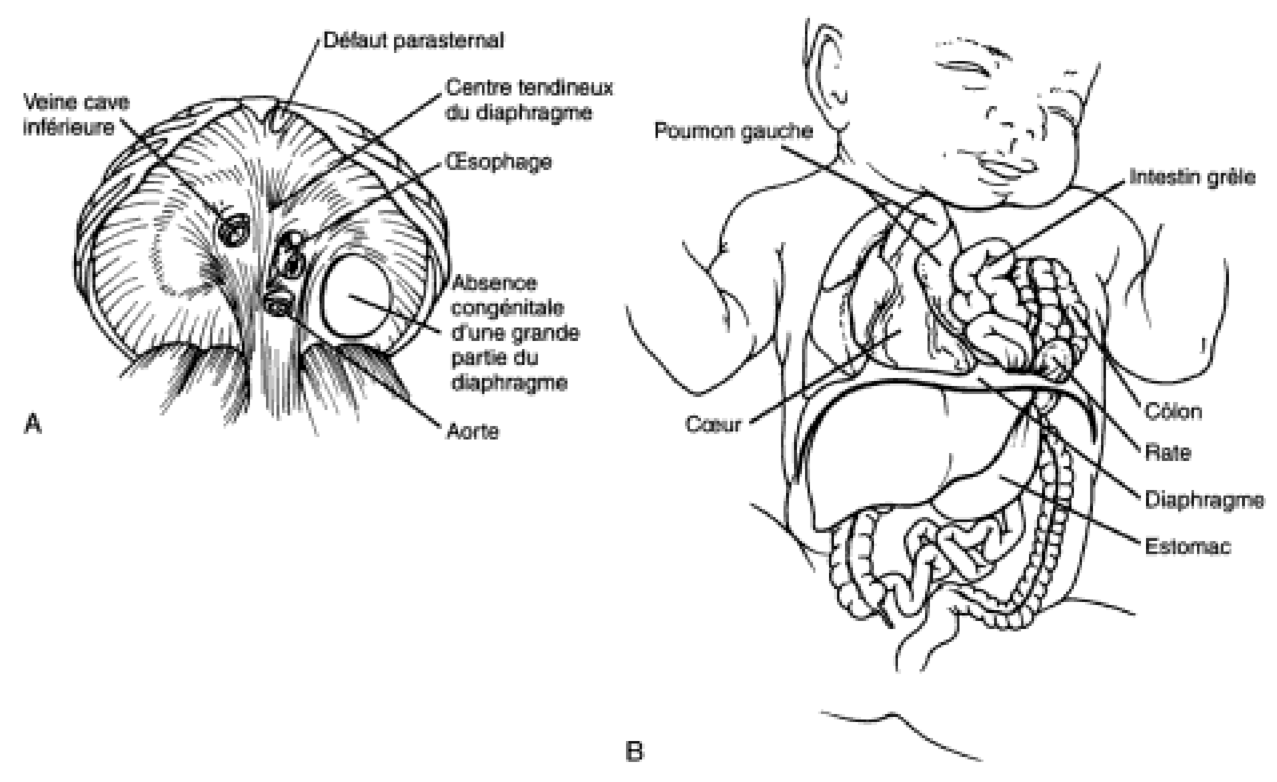


Fig. 6.13 Hernie diaphragmatique. Ce défaut survient le plus souvent à la suite d'une incapacité de la membrane pleuro-péritonéale à détacher complètement la cavité pleurale gauche de la cavité péritonéale. *A*, Vue ventrale. *B*, Le contenu abdominal peut faire hernie à travers le canal péricardo-péritonéal ouvert, empêchant le développement normal du poumon de ce côté.

muscle peut permettre au contenu abdominal sous-jacent de bomber ou de faire **éventration** dans la cavité thoracique (Fig. 6.14). Pareille situation peut induire une l'hypoplasie pulmonaire qui peut être fatale. Une cause classique d'hypoplasie pulmonaire est l'**oligohydramnios**, état dans lequel il y a trop peu de liquide amniotique. Cette situation permet probablement à la paroi utérine de comprimer le thorax foetal. À partir d'environ 16 semaines de gestation, une fraction relativement importante du liquide amniotique est produite par les reins foetaux. De ce fait, l'**agénésie rénale bilatérale** — absence de formation des deux reins — entraîne de l'oligohydramnios. L'agénésie rénale bilatérale et l'hypoplasie pulmonaire sont des anomalies caractéristiques du syndrome de Potter (envisagé dans la section des applications cliniques du Ch. 10). Bien qu'il ait été suggéré que l'hypoplasie pulmonaire observée dans ce syndrome puisse se développer avant l'âge de 16 semaines et donc, de ce fait, ne pas être uniquement due à l'oligohydramnios, plusieurs travaux confirment que l'oligohydramnios peut produire de l'hypoplasie pulmonaire par compression du thorax. Par exemple, si un fœtus, avec une agénésie rénale bilatérale, partage la cavité amniotique avec un jumeau normal, qui élabore assez de liquide amniotique, le développement des poumons est normal chez les deux jumeaux. L'oligohydramnios résultant de la rupture prématurée de l'amnios peut également provoquer de l'hypoplasie pulmonaire. De même, l'oligohydramnios, induit expérimentalement chez des animaux, par amniocentèse au cours du troisième trimestre, peut parfois entraîner la réduction du nombre de bronchioles et des alvéoles ainsi que des anomalies structurelles de ces dernières. A des périodes critiques du développement, la rupture prématurée des membranes amniotiques, avec perte du liquide, peut représenter une autre cause d'hypoplasie pulmonaire.

Les défauts responsables des malformations de l'œsophage et de la trachée sont mal compris

L'**atrésie de l'œsophage** (œsophage aveugle) et la **fistule trachéo-œsophagienne** (connexion anormale entre la lumière de l'œsophage et celle de la trachée) se rencontrent généralement ensemble même si elles peuvent s'observer séparément dans environ 10 % des



Fig. 6.14 Éventration du diaphragme. La déficience des membranes pleuro-péritonéales à se différencier normalement, au cours de la vie foetale, peut permettre aux organes abdominaux de distendre les régions anormalement minces du diaphragme et de faire éventration dans la cavité pleurale. (Photographie aimablement offerte par le Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio.).

cas (Fig. 6.15). Les deux malformations sont dangereuses pour le nouveau-né parce qu'elles permettent au lait et aux liquides d'être aspirés dans les poumons. L'atrésie de l'œsophage a, en outre, un effet sur l'environnement utérin qui est l'inverse de celui de l'agénésie rénale. L'œsophage aveugle empêche la déglutition du liquide amniotique par le fœtus et le retour vers la mère par la circulation placentaire, entraînant un excès de ce liquide (**polyhydramnios**) et une distension de l'utérus. La correction chirurgicale de ces deux défauts s'effectue généralement avec succès.

Il est admis que l'atrésie de l'œsophage est causée par l'incapacité de l'endoderme œsophagien à proliférer suffisamment, au cours de la cinquième semaine, pour garder les proportions en rapport avec l'allongement de l'œsophage. Cependant, la cause de la fistule trachéo-œsophagienne et la raison pour laquelle ces deux malformations sont généralement observées ensemble ne sont pas connues. Dans les modèles expérimentaux de souris, l'altération de la voie sonic hedgehog ou le facteur-1 de transcription de la thyroïde provoque une fistule trachéo-œsophagienne.

MATURATION PULMONAIRE ET SURVIE DES ENFANTS PRÉMATURÉS

Les poumons mûrissent rapidement, juste avant la naissance

Lorsque le moment de l'accouchement approche, les poumons subissent une série de changements rapides et profonds qui les préparent à la respiration d'air. Le liquide produit par l'épithélium respiratoire et qui remplit les alvéoles est absorbé à la naissance, les défenses qui protégeront les poumons contre l'invasion d'agents pathogènes et contre les effets oxydatifs de l'atmosphère sont activés et la surface d'échange pour les gaz alvéolaires augmente considérablement. Les changements dans la structure des poumons, qui surviennent au cours des deux derniers mois, s'accélèrent dans les jours qui précèdent le terme normal de l'accouchement. Si un enfant naît prématurément, l'état de développement des poumons est généralement le facteur déterminant pour sa survie. Les enfants nés entre 26 semaines et le terme — pendant la période où la maturation terminale des poumons s'accélère — ont une bonne chance de survivre. Les enfants nés avant 26 semaines (pendant la phase canaliculaire du développement pulmonaire) ne peuvent survivre sans assistance respiratoire intensive et, même alors, ils meurent souvent.

Bien que la surface totale pour l'échange des gaz dans les poumons soit tributaire du nombre d'alvéoles et de la densité du lit capillaire, un échange efficient des gaz ne peut uniquement se produire que si la barrière entre le sang et l'air est mince — c'est-à-dire si les alvéoles ont une paroi mince, qu'elles sont correctement déployées et vides de liquide. Les parois des sacs alvéolaires mûrissant s'amincissent dans les semaines qui précèdent la naissance. En outre, des cellules alvéolaires spécifiques (les cellules alvéolaires de type II) commencent à sécréter le **surfactant pulmonaire**, un mélange de phospholipides et de protéines tensioactives qui réduit la tension superficielle du liquide qui tapisse les alvéoles et facilite, par conséquent, leur inflation. En absence de surfactant, la tension superficielle au niveau de l'interface air/liquide tend à collaber les alvéoles au cours de l'expiration et leur inflation n'est possible que par un grand effort.

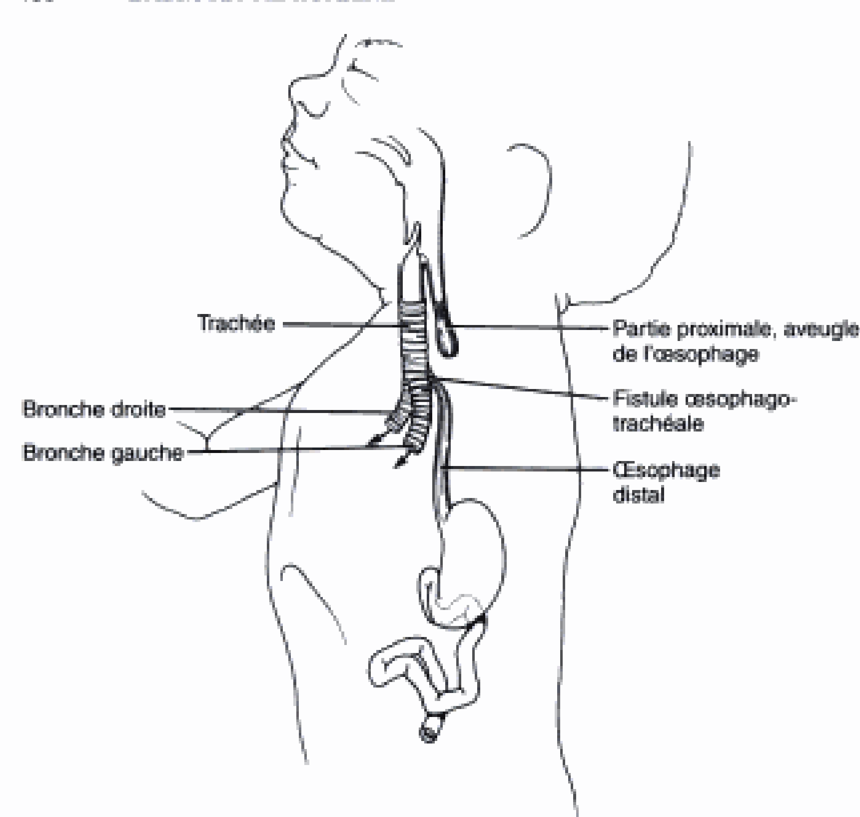


Fig. 6.15 Ce schéma d'un enfant, avec une atrésie de l'œsophage et une fistule trachéo-œsophagienne, montre comment la première déglutition de liquide peut, après la naissance, être déviée dans les poumons nouvellement insufflés (flèches).

Il apparaît que la cause primaire du **syndrome de détresse respiratoire** des enfants prématurés (insuffisance pulmonaire accompagnée de dyspnée et de cyanose) est une production inadéquate de surfactant. Le syndrome de détresse respiratoire ne représente pas seulement, pour l'enfant, une menace d'asphyxie immédiate mais l'aspiration, suite à la répétition d'inhalations haletantes, peut également léser le fin revêtement alvéolaire et permettre au fluide et aux protéines cellulaires et sériques de former un exsudat dans l'alvéole. Le traumatisme entretenu peut mener à la desquamation du revêtement alvéolaire, un état connu sous le nom de **maladie de la membrane hyaline**. L'atteinte chronique du poumon associée à la prématurité est responsable de la dysplasie broncho-pulmonaire.

L'ingénierie moléculaire a pu conduire à l'amélioration de la thérapeutique substitutive du surfactant

Des nouveau-nés dans un état critique ont pu être soignés avec succès par la **thérapeutique substitutive du surfactant** — l'administration de surfactant exogène — à la fin des années 1970. Plusieurs préparations de surfactant sont maintenant utilisées à cette fin ; certaines proviennent de poumons d'animaux ou de liquide amniotique humain ; d'autres sont d'origine synthétique. Cependant, des expériences indiquent que ces préparations de phospholipides seraient plus efficaces si elles contenaient aussi quelques protéines supplémentaires rencontrées dans le surfactant naturel. Ainsi, par exemple, il a été constaté que l'addition de petites quantités de protéines du surfactant humain augmentent l'activité tensioactive. Deux de ces protéines (A et B) agissent apparemment en organisant les phospholipides tensioactifs en structures tubulaires qui sont particulièrement aptes à réduire la tension superficielle. Quoique la protéine C ne soit pas requise pour l'organisation tubulaire de la myéline, elle augmente la propriété tensioactive des phospholipides. Les protéines A et D du surfactant semblent apparemment jouer un rôle dans la défense innée du poumon contre des agents pathogènes de nature virale, bactérienne ou fongique.

Un déficit en surfactant B entraine de la détresse respiratoire chez les enfants nés à terme

Une maladie fatale, appelée **déficience héréditaire de la protéine B du surfactant** a été décrite comme

cause habituelle de **détresse respiratoire** chez les enfants nés à terme. Les espaces alvéolaires sont remplis d'un matériel granulaire éosinophile et la myéline tubulaire est absente. Même en appliquant des thérapeutiques médicales agressives, notamment en recourant à un remplacement du surfactant, ces enfants ainsi atteints meurent habituellement au cours de leur première année de vie. Il a été constaté que cette maladie est de nature autosomique récessive, typiquement caractérisée par une absence complète ou une mutation dans les protéines du surfactant, la protéine B (SP-B).

La base génétique d'une déficience héréditaire du surfactant B a été examinée et, dans la plupart des cas, une **mutation** dans l'exon 4 du gène humain du surfactant B a été trouvée. Cette mutation entraîne la terminaison prématurée de la translation de la protéine du surfactant B. D'autres mutations de ce gène ont été identifiées ; elles sont responsables de la synthèse de formes défectueuses de la protéine du surfactant B. Il a également pu être établi que les effets d'une déficience du surfactant B s'étendent au-delà de l'interruption de la translation du gène du surfactant B. Les résultats des études des mutations nulles pour ce gène, chez des souris transgéniques, par exemple, montrent que, bien que l'ARNm du surfactant A ou C ne soit pas affecté, les précurseurs du surfactant C mature ne se réalisent pas complètement. En outre, les phospholipides pulmonaires sont également perturbés. Des altérations similaires du peptide du surfactant C et des processus concernant les phospholipides ont également été décrits chez les enfants atteints d'une déficience de la protéine du surfactant B. Plus de 15 mutations différentes du gène SP-B ont été associées à la déficience héréditaire de SP-B. Des mutations modérées peuvent provoquer une maladie pulmonaire chronique chez les enfants. Bien que ces études soient nécessaires au diagnostic, il peut également être espéré qu'elles conduisent à des thérapeutiques efficaces contre ces maladies habituellement mortelles.

Principes expérimentaux

Études moléculaires du développement pulmonaire

Les études d'hybridation in situ et d'immunocytochimie révèlent le schéma d'expression des facteurs régulateurs spécifiques des poumons

Comme décrit dans les sections précédentes de ce livre, la technique d'**hybridation in situ** utilise une sonde radioactive antisens d'un oligonucléotide ou d'un ribonucléotide pour localiser des ARNm spécifiques au niveau cellulaire (voir la section des principes expérimentaux du Ch. 3). Un avantage de la localisation de l'ARNm produit par un gène donné est l'identification de la cellule qui exprime le facteur particulier encodé par ce gène. Un désavantage de cette technique tient à l'évidence que l'expression de cet ARNm n'est pas suffisante pour démontrer l'expression et l'activité du facteur lui-même. Toutefois, le facteur protéique peut être localisé par les **techniques d'immunocytochimie**, mais celles-ci peuvent fournir des informations confuses à propos du site d'expression du fait que le facteur peut être détecté dans une cellule cible après son expression et sa sécrétion par une autre cellule ou un autre tissu. Une combinaison de ces approches est donc souvent nécessaire pour délimiter les rôles fonctionnels des facteurs spécifiques dans les tissus qui interagissent. Ces techniques ont été extrêmement utiles dans l'étude des poumons en croissance, fournissant une base au ciblage des **facteurs de croissance**, des **récepteurs des facteurs de croissance**, des **récepteurs de l'acide rétinoïque** et des **facteurs de transcription** dans de nombreuses études expérimentales concernant la **morphogenèse de la ramification** et la **synthèse du surfactant**, envisagée plus loin.

La ramification des ébauches pulmonaires peut être étudiée en culture d'organes

Immédiatement après la bifurcation du bourgeon pulmonaire en bourgeons bronchiques primaires, les

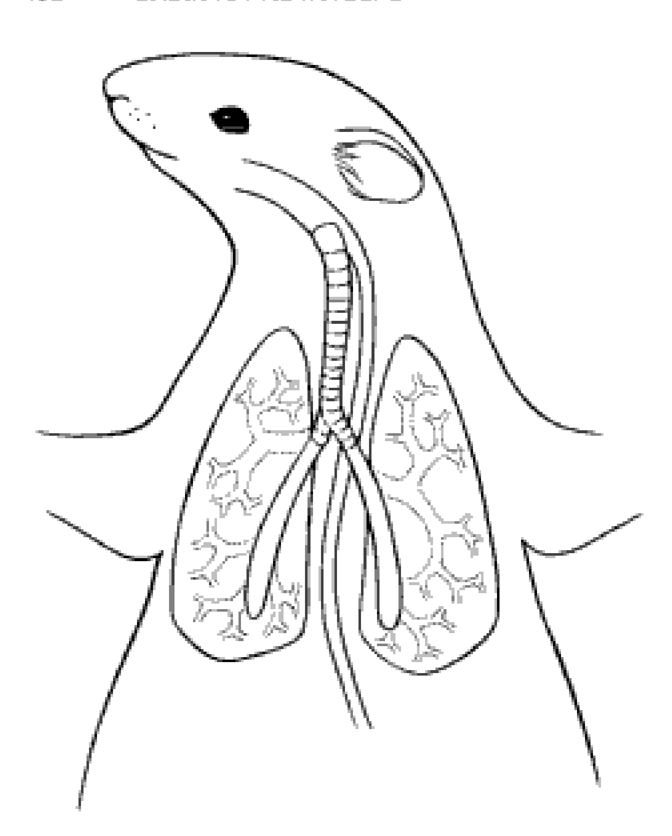


Fig. 6.16 La mutation dominante négative du récepteur au fibroblast growth factor (FGF) exprimée spécifiquement dans les poumons s'accompagne d'une inhibition de la ramification de l'arbre bronchique et de la production de tubes épithéliaux allongés. (Modifié d'après Peters K, Werner S, Liao X, et al. 1994. Targeted expression of a dominant negative FGF receptor bloks branching morphogenesis and epithelial differentiation of the mouse lung. EMBO J 13 : 3296.)

ébauches pulmonaires peuvent être extirpées, chez des embryons d'oiseaux ou de souris et mises en culture, dans des milieux dépourvus de sérum et d'autres facteurs exogènes de croissance. Dans de telles conditions, les ébauches pulmonaires peuvent grandir et se ramifier, donnant naissance à un arbre respiratoire normal. Par conséquent, il est possible de traiter des poumons cultivés avec des inhibiteurs spécifiques en vue d'analyser le rôle des facteurs de croissance et autres agents dans le processus de ramification. Dans une étude de ce genre, un petit peptide, qui sert comme inhibiteur compétitif d'un ligand unissant aux **récepteurs de l'intégrine** a donné une morphologie anormale du bourgeon pulmonaire en croissance. Dans une autre étude, l'incubation en présence d'**anticorps monoclonaux** contre les séquences spécifiques de la protéine extracellulaire, la **laminine**, provoque une réduction des bourgeons terminaux et une dilatation segmentaire des ébauches pulmonaires transplantées. Dans une autre approche, ces dernières sont traitées avec des **nucléotides antisens** qui s'unissent et inactivent l'ARNm des facteurs spécifiques intéressants. En utilisant les oligonucléotides antisens contre le **facteur-1 de transcription de la thyroïde (TTF-1)**, il y a réduction du nombre de branches terminales dans l'ébauche pulmonaire.

Les technologies des animaux transgéniques sont utilisées dans l'étude du développement pulmonaire

Les stratégies transgéniques, utilisant les mutants avec knock-out ou gain de fonction, ont été utilisées pour analyser les facteurs impliqués dans le développement pulmonaire. Par exemple, le **knock-out du gène du surfactant B** a été décrit dans la section des applications cliniques du présent chapitre. Des approches similaires ont impliqué le proto-oncogène N-*myc* et le gène homéobox *Gsb-4* dans le contrôle de la ramification du poumon ainsi que l'homéodomaine contenant **TTF-1** et le **facteur-3 de transcription winged helix hépatique nucléaire (HNF-3)** dans le contrôle de la synthèse du surfactant. Un résultat important a été obtenu en ciblant la rupture de la **protéine du récepteur du facteur de croissance du fibroblaste (FGF)** dans une **mutation négative dominante.** Un transgène comprenant le promoteur du surfactant C et une forme mutante du récepteur FGF, auquel manque une séquence kinase, a été construit et incorporé dans des cellules souches embryonnaires en vue de créer plusieurs souches de souris. L'inclusion du promoteur du surfactant C dans le transgène a eu pour conséquence de réduire le développement au seul épithélium respiratoire. Étant donné que le développement des récepteurs fonctionnels FGF requiert la présence de deux protéines monomères de ces récepteurs, la dimérisation de la protéine mutante produite par le transgène combinée à la sauvage (normale) a entraîné la formation de récepteurs inactifs dans le poumon seulement. En conséquence, les autres tissus de l'embryon se sont développés normalement mais la ramification de l'arbre bronchique, dans ces hétérozygotes, a été complètement inhibée provoquant l'apparition de tubes épithéliaux allongés, incapables de supporter la fonction respiratoire normale à la naissance (Fig. 6.16). Des expériences, réalisées chez la souris, avec knock-out de gène ont montré que le facteur-10

de croissance des fibroblastes (FGF-10) et une isoforme de son récepteur dans l'épithélium respiratoire, le récepteur FGF-2 (FGF-R2) sont critiques dans la formation des poumons et des membres. De même, l'ablation du facteur-1 de transcription de la thyroïde (TTF-1) bloque la formation de la thyroïde et des poumons.

Les stratégies transgéniques ont également été utilisées pour créer des modèles de maladies pulmonaires humaines, comme la **fibrose kystique**. Des souris mutantes, dans lesquelles l'activité du gène de la fibrose kystique codant la sécrétion du chlore dépendant de l'AMPc est absente ou réduite, ont été mis au point par recombinaison homologue (voir la section des principes expérimentaux du Ch. 1). Les animaux qui ont incorporé les cellules transgéniques dans leur lignée germinale ont été accouplés en vue d'obtenir des lignées homozygotes pour le gène mutant. Bien que certains caractères phénotypiques de ces souris soient quelque peu différents de la condition de l'homme, elles ont exprimé beaucoup de caractères de la maladie de ce dernier. D'autres souris transgéniques, porteuses du gène de la fibrose kystique de l'homme, ont été créées pour montrer qu'il n'est pas toxique et qu'il peut probablement être utilisé sans danger en thérapeutique humaine. Actuellement, différentes approches de thérapie génique de la fibrose kystique ont été développées en vue d'insérer directement, par virus ou par ADN, le gène de cette affection dans les cellules épithéliales de l'arbre respiratoire des enfants atteints.

Une base moléculaire ou cellulaire de la ramification bronchique et de la différenciation alvéolaire sera rapidement déchiffrée

Comme envisagé dans la section descriptive du présent chapitre, le bourgeon pulmonaire endodermique et les ramifications bronchiques subséquentes grandissent dans le mésenchyme qui entoure le tube digestif thoracique. En outre, des déficiences ou des anomalies dans la ramification du diverticule respiratoire sont à la base de nombreuses formes d'**hypoplasie pulmonaire** (voir les applications cliniques du présent chapitre). Les études réalisées au cours des six dernières décennies ont montré que la **morphogenèse de la ramification** du diverticule pulmonaire est contrôlée par l'interaction entre le diverticule et le mésoderme qui l'entoure. En outre, des études récentes, comme celles décrites dans la section qui précède immédiatement, ont permis d'établir que plusieurs facteurs moléculaires, produits par le mésenchyme seul ou en coordination avec le bourgeon endodermique en prolifération, jouent des rôles critiques dans le schéma de ramification des éléments distaux aussi bien que dans l'inhibition subséquente de la ramification des régions proximales de l'arbre respiratoire. Par exemple, lorsque le mésenchyme de la région du bourgeon bronchique en voie de bifurcation est remplacé par celui de la trachée, la ramification ultérieure s'arrête. Inversement, le remplacement du mésenchyme trachéal par celui de la région des bourgeons bronchiques en voie de ramification stimule la reprise de la bifurcation trachéale. Sur la base d'expériences de ce genre, des constituants de la **matrice extracellulaire** ont été impliqués dans la stimulation ou l'inhibition du phénomène de ramification. Les collagènes de type IV et V, la laminine, la fibronectine et la ténascine, par exemple, sont considérés comme jouant un rôle permissif ou stimulateur dans la ramification des bourgeons bronchiques. De même, la régulation de l'expression des récepteurs pour ces constituants de la matrice ont également été impliqués dans le contrôle de la morphogenèse de la bifurcation.

Plusieurs **facteurs de croissance** interviennent également dans ce contrôle. Il s'agit de l'acide rétinoïque, de l'epithelial growth factor (EGF), du platelet-derived growth factor (PDGF), du FGF, de l'insuline-like growth factor (IGF), du fibroblast pneumocyte factor (FPF), du tumor necrosis factor-α (TNF-α), du transforming growth factor-α (TGF-α), du transforming growth factor -β (TGF-β) et de Wnt-2. Ces facteurs de croissance et leurs récepteurs sont exprimés au cours des différentes phases de la croissance pulmonaire et de la ramification, en accord avec les rôles postulés dans ce processus complexe (voir Fig. 6.16). Par exemple, la ramification au **stade préglandulaire** est apparemment influencée en partie par l'acide rétinoïque, sonic hedgehog, FGF, BMP-4 (Bone morphogenic protein) et TGF-β en tant que voies signalisatrices. L'homéodomaine contenant les facteurs TTF-1 et FGF-10 est requis pour la morphogenèse normale de la ramification au cours des stades embryonnaire et pseudoglandulaire (voir ci-dessus).

D'autre part, les FGF et EGF peuvent jouer un rôle pivot dans la formation et la maturation des sacs terminaux au cours du **stade sacculaire** de la maturation pulmonaire. En plus du rôle de TTF-1 et de HNF-3 dans la synthèse du surfactant (voir ci-dessus), il a été

montré que les cytokines, les glucocorticoïdes et la thyroxine stimulent également cette synthèse avant la naissance. Il faut espérer que ces découvertes aboutiront à des manipulations thérapeutiques qui favoriseront le développement adéquat des alvéoles et la différenciation de la synthèse de surfactant dans les poumons des enfants prématurés.

LECTURES CONSEILLÉES

Embryologie descriptive

Bucher U, Reid L. 1961. Development of intrasegmental bronchial tree : the pattern of branching and development of cartilage at various stages of intrauterine life. Thorax 16 : 207

Burri PH. 1984. Fetal and postnatal development of the lung. Annu Rev Physiol 46 : 617

Frank L. 1990. Preparation for Birth. p. 1141. *In* Massaro D (ed) : Lung Cell Biology. Marcel Dekker, Inc., New York.

Gattone VH, Morse DE. 1984. Pleuroperitoneal canal closure in the rat. Anat Rec 208 : 445

Heuser CH, Corner GW. 1957. Developmental horizons in human embryos. Description of age group X, 4-12 somites. Contrib Embryol 244 : 29

Hilfer SR, Rayner RM, Brown JW. 1985. Mesenchymal control of branching in fetal mouse lung. Tissue Cell 17 : 523

Hislop A, Howard S, Fairweather DVI. 1984. Morphometric studies on the structural development of the lung in *Macaca fascicularis* during fetal and postnatal life. J Anat 138 : 95

Langston C, Kida K, Reed M, Thurlbeck WM. 1984. Human lung growth in late gestation and in the neonate. Am Rev Respir Dis 129 : 607

Muller F, O'Rahilly R. 1983. The first appearance of the major divisions of the human brain at stage 9. Anat Embryol 168 : 419

O'Rahilly R, Muller F. 1984. Respiratory and alimentary relations in staged human embryos. Ann Otol Rhinol Laryngol 93 : 421

Pringle KC. 1986. Human fetal lung development and related animal models. Clin Obstet Gynecol 29 : 502

Rudnick D. 1933. Developmental capacities of the chick lung in chorioallantoic grafts. J Exp Zool 66 : 125

Searles RL. 1986. A description of caudal migration during growth leading to the formation of the pericardial and pleural coeloms, the caudal movement of the aortic arches, and the development of the shoulder. Am J Anat 77 : 271

Tyler WS. 1983. Small airways and terminal units. Comparative subgross anatomy of lungs. Am Rev Respir Dis 128 : S32

Wigglesworth JS. 1988. Lung development in the second trimester. Br Med Bull 44 : 894

Zeltner TB, Burri PH. 1987. The postnatal development and growth of the human lung. II. Morphometry. Respir Physiol 67 : 269

Applications cliniques

Avery ME, Taeusch HW. 1984. Disorders of the diaphragm. p. 189. *In* Schaffer AJ (ed) : Schaffer's Diseases of the Newborn. WB Saunders, Philadelphia

Clark JC, Wert S, Bachurski C, et al. 1995. Targeted disruption of the surfactant protein B gene disrupts surfactant homeostasis causing respiratory failure in newborn mice. Proc Natl Acad Sci USA 92 : 7794

Fujiwara T, Maeta H, Chida S, et al. 1980.Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. Lancet ii : 55

Hislop A, Fairweather DVI, Blackwell RJ, Howard S. 1984. The effect of amniocentesis and drainage of amniotic fluid on lung development in *Macaca fascicularis*. Br J Obstet Gynecol 91 : 835

Lawrence S, Rosenfeld CR. 1986. Fetal pulmonary development and abnormalities of amniotic fluid volume. Semin Perinatol 10 : 142

Nogee LM, Garnier G, Dietz HC, et al. 1994. A mutation in the surfactant B gene responsible for fatal neonatal respiratory disease in multiple kindred. J Clin Invest 93 : 1860

Notter RH. 1988. Biophysical behavior of lung surfactant : implications for respiratory physiology and pathophysiology. Semin Perinatol 12 ; 180

O'Rahilly R, Muller F. 1984. Respiratory and alimentary relations in staged human embryos. Ann Otol Rhinol Laryngol 93 : 421

Pringle KC. 1986. Human fetal lung development and related animal models. Clin Obstet Gynecol 29 : 502

Singer DH. 1984. Morphology of hyaline membrane disease and its pulmonary sequelae. p. 63. *In* Stern L(ed) : Hyaline Membrane Disease, Pathogenesis and Pathophysiology. Grune & Stratton, New York

Zaw-Tun H. 1982. The tracheoesophageal septum-fact or fantasy ? J Anat 114 :1

Principes expérimentaux

Cardoso WV. 1995. Trancription factors and pattern formation in the developing lung. Am J Physiol 269 : 2429

Crump RG, Askew GR, Wert SE, et al. 1995. In situ localization of sodium-potassium ATPase mRNA in developing mouse lung epithelium. Am J Physiol 269 : 2299

Glasser SW, Korthagen TR, Wert SE, Whitsett JA. 1994. Transgenic models for study of pulmonary development and disease. Am J Physiol 267 : 2489

Hilfer SR. 1996. Morphogenesis of the lung : control of embryonic and fetal lung branching. Annu Rev Physiol 58 : 93

Kelly SE, Bachuski CJ, Burhaus MS, Glasser SW. 1996. Transcription of the lung specific surfactant protein C gene is mediated by thyroid transcription factor-1 JBC 271 : 6881

Kitterman JA. 1984. Fetal lung development. J Dev Physiol 6 : 67

Litingtung Y, Lei L, Westphal H, Chiang C. 1998. Sonic hedgehog is essential to foregut development. Nat Genet 20 : 58

Min H, Danilenko DM, Scully SA, et al. 1998. *Fgf-10* is required for both limb and lung development and exhibits striking functional similarity to *Dosophila branchless*. Genes Dev 12 : 3156

Minoo P, Penn R, DeLennos DM, et al. 1993. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 mRNA is specifically induced in lung after birth. Pediatr Res 34 : 729

Peters SK, Werner S, Liao X, et al. 1994. Targeted expression of a dominant negative FGF receptor blocks branching morphogenesis and epithelial differentiation of the mouse lung. EMBO J 13 : 3296

Retsch-Bogart GZ, Moats-Staats BM, Howard K, et al. 1996. Cellular localization of messenger RNAs for insulin-like growth factor (IGFs), their receptors and binding proteins during fetal rat lung development. Am J Respir Cell Mol Biol 14 : 61

Rice W. 1995. Developmental aspects of surfactant. Semin Respir Crit Care Med 16 : 11

Whitsett JA. 1991. Pulmonary surfactant and respiratory distress syndrome in the premature infant. p. 1723. *In* Crystal RG, Est JB, Barren PJ et al (eds) : The Lung. Vol II (Section 6). Raven Press, New York

Whitsett JA, Korfhagen TR. 1996. Regulation of gene transcription in respiratory epithelial cells. Am J Respir Cell Mol Biol 14 : 118

Whitsett JA, Negee LM, Weaver T, Horowitz AD. 1995. Human surfactant protein B ; structure function, regulation and genetic disease. Physiol Rev 75 : 749

Zhao Y, Young S. 1995. Tenasin in rat lung development : in situ localization and cellular sources. Am J Physiol 269 : 2482



7

Développement du cœur

Résumé

L'ébauche du cœur apparaît au sein du mésoderme splanchnopleural, dans une région en forme de fer à cheval, appelée **région cardiogénique**, à l'extrémité crâniale du disque embryonnaire. En réponse à des signaux émis par l'endoderme sous-jacent, les cordons angioblastiques de ce territoire fusionnent pour former une paire de **tubes endocardiques latéraux**. Ceux-ci, par suite des courbures céphalique et latérale de l'embryon, apparues au début de la quatrième semaine, sont déplacés vers la ligne médiane, dans la région thoracique, où ils s'unissent en seul un **tube cardiaque primitif**.

Entre les semaines 5 et 8, le tube cardiaque primitif subit un processus d'inflexion, de remaniement et de cloisonnement qui transforme sa lumière unique en quatre cavités, celles du cœur définitif, mettant donc en place la base de la séparation des circulations pulmonaire et systémique qui se produira à la naissance.

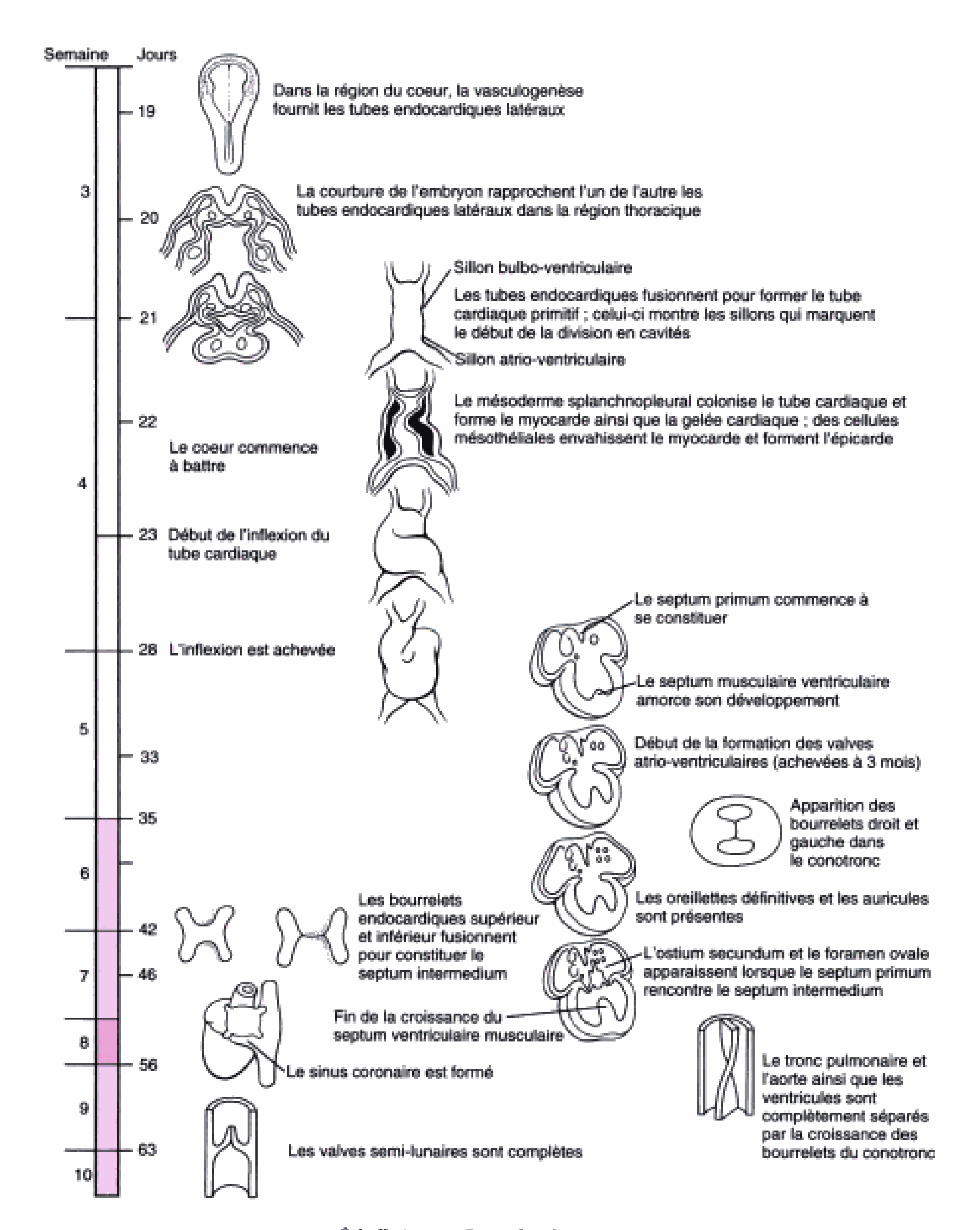
Au début, le tube cardiaque présente une série dilatations et de sillons peu profonds qui marquent l'origine des cavités cardiaques primordiales. Débutant à l'extrémité afférente, il y a les cornes droite et gauche du **sinus veineux**, l'**oreillette primitive**, le **ventricule** et le **bulbe du cœur**. L'extrémité inférieure du bulbe du cœur se différencie ensuite en ventricule droit tandis que l'essentiel du ventricule primitif devient le ventricule gauche. L'extrémité supérieure du bulbe du cœur (le **conotronc**) donnera le **cône du cœur** et le **tronc artériel** ; celui-ci se partage pour donner naissance aux orifices de sortie des ventricules (l'aorte ascendante et le tronc pulmonaire).

Au départ, le sang veineux arrive aux cornes du sinus par une paire de veines symétriques, les **veines cardinales communes**. Cependant, comme indiqué dans le chapitre 8, des changements vont intervenir rapidement pour dévier l'ensemble de la circulation veineuse systémique vers la droite de telle sorte que tout le sang revenant du corps et de l'ombilic débouche dans l'oreillette droite par l'intermédiaire des veines caves supérieure et inférieure en formation. La corne gauche du sinus devient le **sinus coronaire**, qui draine le myocarde. Par un processus d'intussusception, la corne droite du sinus et les ostiums des veines caves sont incorporés dans la paroi postérieure de la future oreillette droite et la moitié droite de l'oreillette primitive, déplacée dans le même sens, devient l'auricule droite. Dans le même temps, la future oreillette gauche émet une veine pulmonaire ; celle-ci sera également incorporée par la suite dans la future oreillette gauche. Au cours des cinquième et sixième semaines, une paire de septa, le **septum primum** et le **septum secundum**, se développent en vue de séparer les oreillettes droite et gauche. Ces septa sont perforés par une paire d'orifices en chicane qui assurent le passage du sang par un shunt de droite à gauche, au cours de la gestation. Les **valves atrio-ventriculaires bicuspide (mitrale)** et **tricuspide** se développent également au cours des cinquième et sixième semaines. Au même moment, le cœur subit un remaniement qui amène les futurs ventricules et

Formation et inflexion du tube cardiaque primitif

Morphogenèse des cavités et des valves du cœur

Développement du système conducteur du cœur



Échelle temps. Formation du cœur.

oreillettes dans un alignement correct. Il en est de même pour les ventricules vis-à-vis de leurs troncs artériels respectifs. La base du bulbe du cœur s'accroît pour élargir le ventricule droit et, au cours de la sixième semaine, un **septum musculaire ventriculaire** sépare en partie les ventricules. Enfin, au cours des septième et huitième semaines, le dispositif d'émergence du cœur — le conotronc — subit un processus de cloisonnement en spirale et de séparation qui est à l'origine de l'aorte ascendante et du tronc pulmonaire. Au cours de ce processus, des bourrelets vont apparaître dans le tronc artériel et donner naissance aux **valves semi-lunaires** de l'aorte et du tronc pulmonaire. Les septa du conotronc se continuent également dans les ventricules pour achever la séparation de ceux-ci.

LES TUBES ENDOCARDIQUES LATÉRAUX SE DÉVELOPPENT DANS LA RÉGION CARDIOGÉNIQUE ET FUSIONNENT POUR FORMER LE TUBE CARDIAQUE PRIMAIRE

Au jour 19, une paire d'éléments vasculaires, les **tubes endocardiques**, se voient dans la **région cardiogénique**, une zone du mésoderme splanchnopleural, en forme de fer à cheval, située crânialement et latéralement à la plaque neurale du disque embryonnaire. Ces vaisseaux se constituent, à partir du mésoderme splanchnopleural, par un processus de **vasculogenèse** (Fig. 7.1) ou de **formation et fusion de vésicules in situ**, qui est décrit en détail dans le chapitre 8. À la fin de la troisième semaine, les courbures céphalique et latérale de l'embryon amènent les deux tubes endocardiques latéraux dans la région thoracique (voir Ch. 6) où ils s'adossent sur la ligne médiane avant de fusionner en un conduit unique (Fig. 7.2). Cette fusion est facilitée par la mort cellulaire programmée au niveau des surfaces de contact. (La mort cellulaire programmée est un mécanisme courant en morphogenèse embryonnaire ; il sera envisagé dans la section des principes expérimentaux à la fin du présent chapitre.)

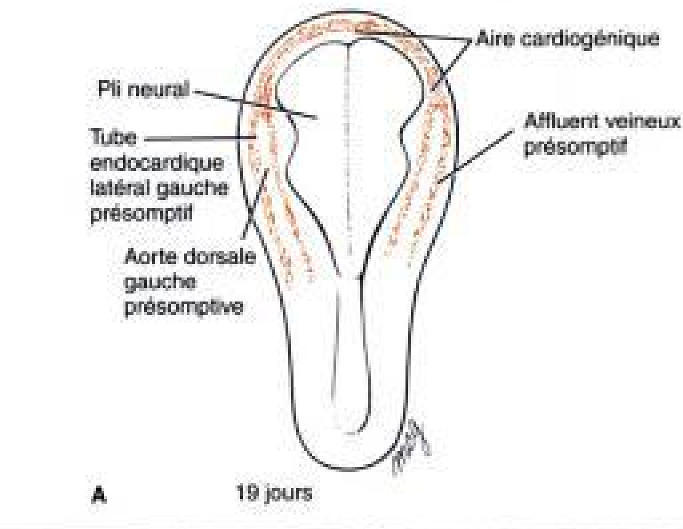
Les aortes dorsales paires du système circulatoire primitif se forment en même temps que les tubes endocardiques latéraux

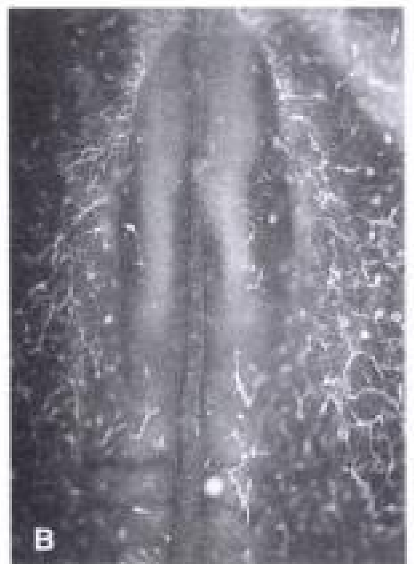
Il est important de noter que beaucoup de gros vaisseaux de l'embryon, y compris les aortes dorsales paires, se mettent en place en même temps que les tubes endocardiques. Les vaisseaux **afférents** et **efférents** du futur cœur se connectent avec la paire des tubes endocardiques latéraux déjà avant que ceux-ci ne se soient rapprochés dans le thorax pour former le cœur (Fig. 7.1 ; voir aussi Fig. 7.3). La paire d'**aortes dorsales**, qui représentent la voie efférente primaire du cœur, se constitue dans le mésenchyme dorsal du disque embryonnaire, de chaque côté de la notochorde, et établit une connexion avec les tubes endocardiques avant que ne débute l'inflexion. Lorsque la courbure céphalique s'accentue, les tubes endocardiques sont d'abord amenés dans la région cervicale puis dans la région thoracique (Fig. 7.4) ; les extrémités crâniales des aortes dorsales sont attirées ventralement jusqu'à constituer une anse dorso-ventrale, le **premier arc aortique** (voir Fig. 7.3*D*). Une série de quatre arcs aortiques supplémentaires se mettront en place au cours des quatrième et cinquième semaines, en relation avec les arcs pharyngiens (Fig. 7.5) (voir Ch. 8).

La circulation afférente au tube cardiaque est assurée, initialement, par six vaisseaux, trois de chaque côté (voir Fig. 7.5). Le sang veineux du corps de l'embryon entre dans le cœur par une paire de troncs courts, les **veines cardinales communes**, qui naissent de la confluence des **veines cardinales postérieures**, paires et issues du tronc, et des **veines cardinales antérieures**, également paires mais drainant la région de la tête (Fig. 7.5). La vésicule vitelline est sous la dépendance d'une paire de **veines vitellines** et le sang oxygéné venant du placenta gagne le cœur par les **veines ombilicales**. La formation et le développement du système veineux embryonnaire sont abordés dans le chapitre 8.

Le tube cardiaque primaire est subdivisé par une série de constrictions et de dilatations

Au jour 21, une série de constrictions (**sillons**) et de dilatations apparaissent au niveau du tube cardiaque présomptif (Fig. 7.6). Au cours des cinq semaines suivantes, ces dilatations vont contribuer à la formation des différentes cavités du cœur. En commençant par l'extrémité inférieure (afférente), il y a le **sinus veineux**, qui représente la fusion partielle des **cornes sinusales** droite et gauche et dans lesquelles se collec-





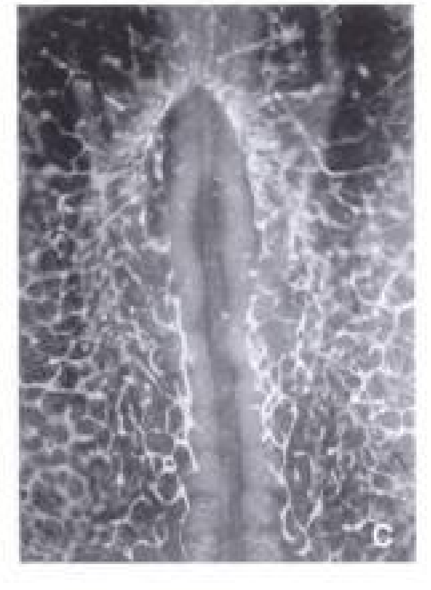
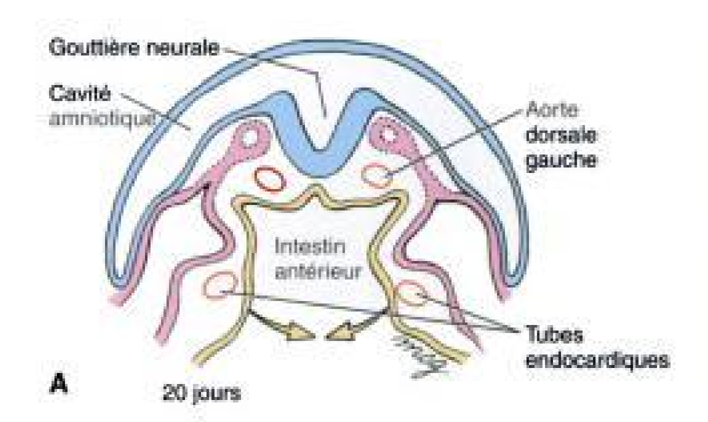


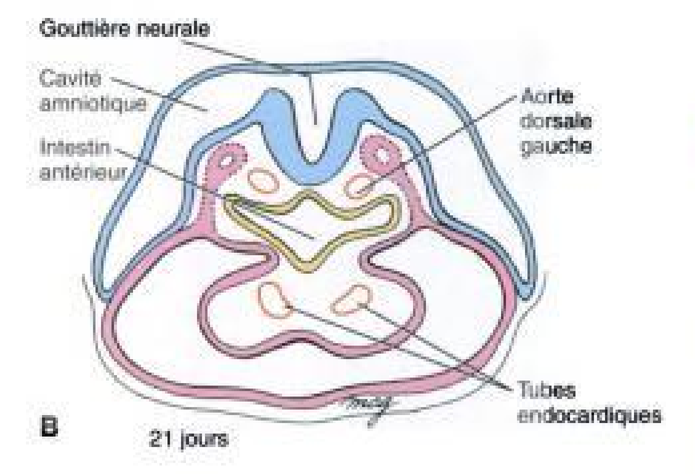
Fig. 7.1 Formation, au cours de la troisième semaine, des tubes endocardiques latéraux et des aortes dorsales, disposées plus médialement. Les cellules du mésoderme splanchnopleural s'amassent dans la région cardiogénique, en forme de fer à cheval (*A*) pour constituer de courts cordons (*B*), qui fusionnent en un plexus de vaisseaux (*C*). Ultérieurement, ces vaisseaux se réunissent en canaux plus importants. Les cellules endothéliales présomptives impliquées dans la constitution des vaisseaux sont mises en évidence, dans les figures *B* et *C*, par des anticorps spécifiques de ces cellules. (D'après Poole TJ, Coffin JD. 1991. Morphogenetic mechanisms in avian vascular development. p. 25. In Feinberg RP, Shiever G, Auerbach R [eds] : International Symposium on Vascular Development. Karger, Basel.)

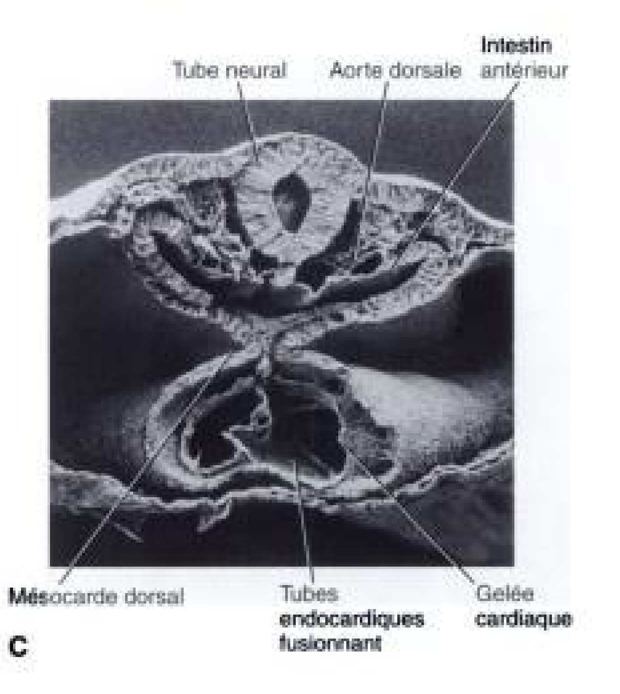
tent les veines cardinales communes. Crânialement au sinus veineux, les deux cavités suivantes sont l'**oreillette primitive** et le **ventricule** ; elles sont séparées l'une de l'autre par le **sillon atrio-ventriculaire**. L'oreillette primitive est à l'origine de parties des deux oreillettes et le ventricule donnera l'essentiel du ventricule gauche définitif. Le ventricule est séparé de la dilatation suivante, le **bulbe du cœur**, par le **sillon bulbo-ventriculaire**. Etant donné que la partie inférieure du bulbe du cœur deviendra la plus grande partie du **ventricule droit**, ce **sillon** est également appelé **interventriculaire**. L'extrémité supérieure du bulbe du cœur est également appelée **conotronc**. Elle est à l'origine du segment distal des voies efférentes des ventricules droit et gauche, le **cône du cœur** et le **tronc artériel**. Ce dernier se partage par la suite en **aorte ascendante** et **tronc pulmonaire** et se connecte, à son extrémité supérieure, avec une expansion dilatée, parfois appelée **sac aortique**, qui s'unit au premier arc aortique et, par la suite, avec les quatre suivants. Ceux-ci sont, à l'origine des principales artères destinées à acheminer le sang vers la tête et le tronc (voir Ch. 8).

Quatre couches deviennent visibles dans la paroi du tube cardiaque primaire

À l'origine, le tube cardiaque primaire n'est constitué que d'un endothélium. Cependant, dès le jour 22, une épaisse masse de mésoderme splanchnopleural vient







se disposer autour du tube cardiaque et se différencie en deux nouvelles couches : le **myocarde** ou muscle cardiaque et la **gelée cardiaque**, épais manteau, acellulaire, sécrété par le myocarde en voie de développement et disposé de manière à séparer ce dernier des tubes endocardiques fusionnés (Fig. 7.7). Cette structure, comprenant un tube endocardique entouré de gelée cardiaque, dans un tube myocardique, est appelée tube cardiaque primitif. L'**épicarde séreux (péricarde viscéral)** est formé par une population de **cellules mésothéliales** dérivées, de manière indépendante, du mésoderme splanchnopleural et qui migrent à la surface du cœur, depuis la région du sinus veineux ou du septum transversum (voir Fig. 7.7*B*).

Le sinus transverse du péricarde se forme par rupture du mésocarde dorsal

Au début, le tube cardiaque primaire est suspendu dans la cavité péricardique primitive par un **mésocarde dorsal (méso dorsal du cœur)** issu du mésoderme splanchnopleural de l'intestin antérieur. Ce mésocarde se désagrège rapidement toutefois de telle sorte que le cœur n'est plus attaché dans la cavité péricardique primitive que par ses troncs vasculaires. La région où disparaît le mésocarde devient le **sinus transverse du péricarde** dans le sac péricardique du cœur définitif (Fig. 7.8).

Le tube cardiaque s'infléchit et se courbe pour établir les relations spatiales des futures cavités

Au jour 23, le tube cardiaque commence à s'allonger et, simultanément, à s'infléchir et à se courber. Le bulbe du cœur est déplacé vers le bas, ventralement et à droite, le ventricule, vers la gauche, et l'oreillette primitive,

Fig. 7.2 Les courbures céphalo-caudale et latérale de l'embryon, à la fin de la troisième semaine, ont pour effet d'amener rapidement les tubes endocardiques latéraux sur la ligne médiane, du côté ventral, au niveau de la région thoracique supérieure (*A*, *B*), où ils s'unissent pour former le tube cardiaque primitif (*C*). (*C*, de Hurle JM, Icardo JM, Ojeda JL. 1980. Compositional and structural heterogeneity of the cardiac jelly of the chick embryo tubular heart : A TEM, SEM and histochemical study. J Embryol Exp Morphol 56 :211.)

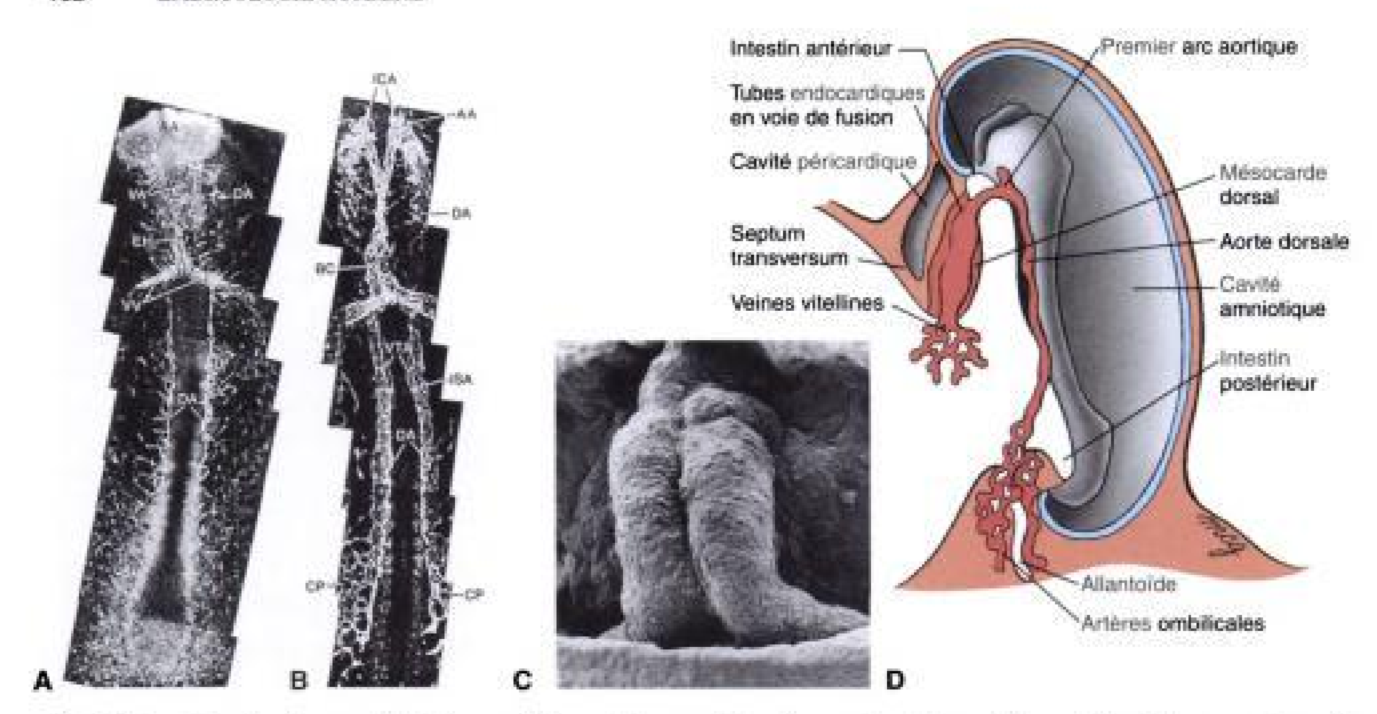


Fig. 7.3 Formation des vaisseaux de l'embryon. *A*, Des cordons vasculaires forment, au niveau de la paroi dorsale du corps, les aortes dorsales (DA), paires, crâniales et caudales au tube cardiaque (EH), qui se développent dans la région thoracique ventrale. Les veines vitellines (VV) apparaissent tout juste caudalement au tube cardiaque primitif et la région ventrale du premier arc aortique (VA) se constitue juste au-dessus du cœur embryonnaire. Le premier arc aortique lui-même (AA) décrit une boucle, supéro-dorsale, pour s'unir aux extrémités supérieures des aortes dorsales (DA). *B*, A un stade légèrement plus avancé, les tubes endocardiques latéraux ont fusionné et constituent un bulbe cardiaque distinct (BC). Les arcs aortiques (AA) décrivent une anse dorsale pour relier l'extrémité supérieure du cœur, située ventralement, aux extrémités supérieures des aortes dorsales (DA). Celles-ci fournissent les artères intersomitiques (ISA) puis se résolvent en plexus capillaires (CP). Le troisième arc a ébauché sa division en artères carotides internes (ICA). *C*, Vue ventrale qui montre les tubes endocardiques fusionnés et situés à l'intérieur de la cavité péricardique. *D*, Dessin illustrant comment les premiers arcs aortiques encerclent l'extrémité supérieure de l'intestin antérieur. Les figures *A* et *B* furent préparées comme celles reproduites en 7.1*B*, *C*. (*A*, *B*, de Coffin JD, Poole TJ. 1988. Embryonic vascular development : Immunohistochemical identification of the origin and subsequent morphogenesis of the major vessel primordia in quail embryos. Development 102 :735. *C*, de Icardo JM, Fernandez-Teran MA, Ojeda JL. 1990. Early cardiac structure and developmental biology. p. 3. In Meisami E, Timiras PS [eds] : Handbook of Human Growth and Developmental Biology. Vol. 3. CRC Press, Boca Raton, Floride.)

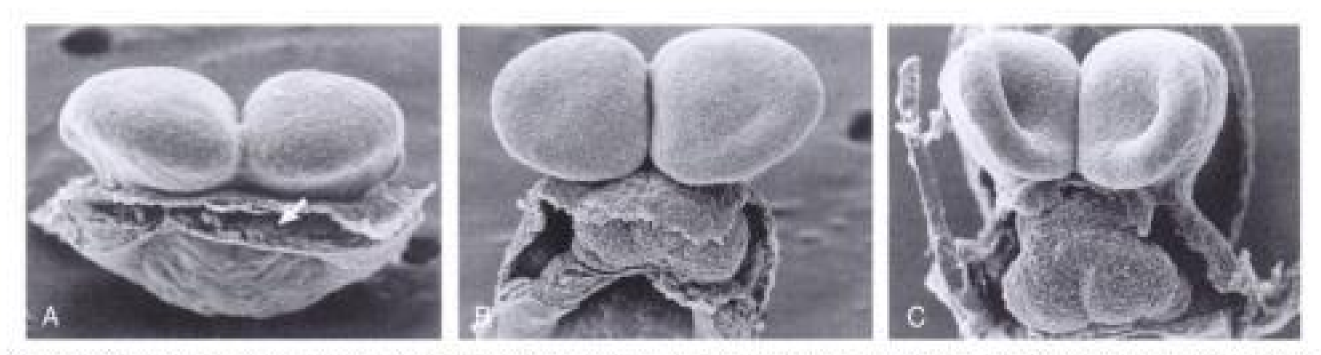


Fig. 7.4 Micrographies, en microscopie électronique à balayage, montrant comment la courbure céphalique déplace les tubes endocardiques en formation d'un endroit tout juste crânial aux plaques neurales vers la région thoracique (Flèche = région cardiogénique). (De Kaufman MH. 1981. The role of embryology in teratological research, with particular reference to the development of the neural tube and the heart. J Reprod Fertil 62 :607.)

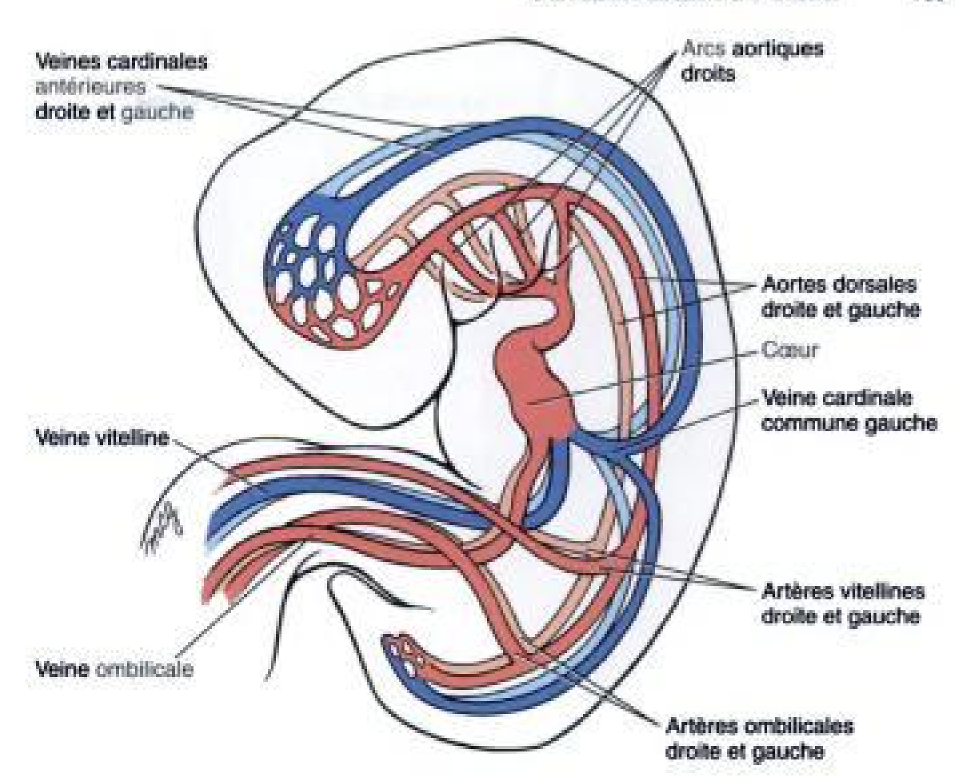


Fig. 7.5 Représentation schématique du système vasculaire embryonnaire au milieu de la quatrième semaine. Le cœur a commencé à battre et le sang circule. La voie d'émergence du cœur comprend maintenant quatre paires d'arcs aortiques et les aortes dorsales paires qui distribuent le sang à la tête et au tronc. Trois paires de veines — les ombilicales, les vitellines et les cardinales — ramènent le sang à l'extrémité afférente du cœur.

postérieurement et en haut (Fig. 7.9). L'inflexion est achevée au jour 28.

Des efforts considérables ont été entrepris en vue d'identifier les forces responsables de cette inflexion. Il fut un temps où il fut suggéré que celle-ci résultait simplement du fait que le tube cardiaque grandit plus vite que le péricarde primitif. Toutefois, les cœurs excisés chez des animaux d'expérience et mis en culture ont montré la même habilité intrinsèque à s'infléchir. D'autres études ont suggéré que le degré d'hydratation de la gelée cardiaque pourrait contrôler le processus ; mais, la digestion enzymatique de cette gelée n'est accompagnée d'aucune modification de l'inflexion. Une autre hypothèse attribue l'induction de

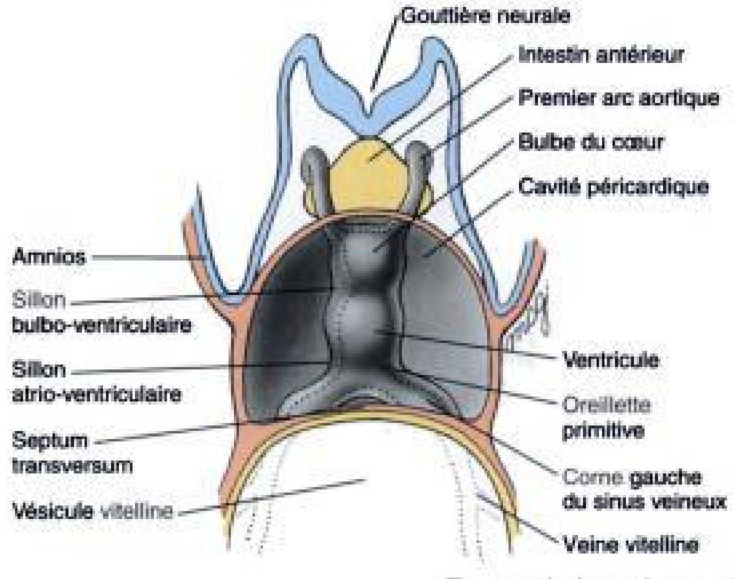


Fig. 7.6 Dès le jour 21, des constrictions et des dilatations bien visibles partagent le tube cardiaque primitif en régions qui seront à l'origine des cavités du cœur de l'adulte.

Gouttière neurale
Intestin antérieur
Premier arc aortique
Amnios
Épicarde
Myocarde
Gelée cardiaque
Endocarde
Cavité péricardique
Veine vitelline
Vésicule vitelline
A 22 jours

Myocarde du tube cardiaque
Cellules mésothéliales en migration
B

Fig. 7.7 Différenciation de la paroi du cœur. *A*, Au jour 22, le tube cardiaque primitif (l'endocarde du futur cœur) est recouvert par trois couches, une de gelée cardiaque, une autre de cellules myocardiques, et une troisième, l'épicarde. Le myocarde provient de la masse de mésoderme splanchnopleural qui entoure le tube cardiaque primitif. Le myocarde sécrète ensuite la gelée cardiaque extracellulaire qui se dispose entre lui et le tube cardiaque primitif. *B*, L'épicarde provient d'une couche de mésoderme splanchnopleural qui a migré à partir de la région du sinus veineux pour tapisser le myocarde. (*B*, de Ho E, Shimada Y. 1978. Formation of the epicardium studied with the scanning electron microscope. Dev Biol 66 : 579.)

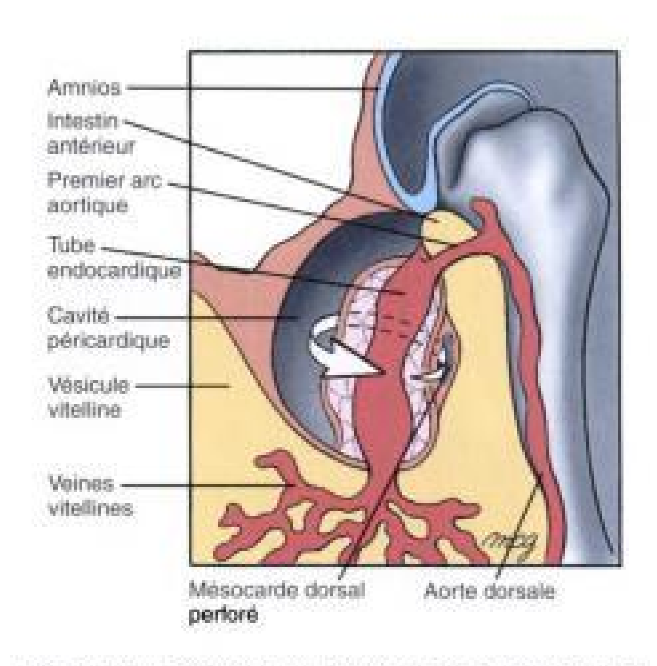


Fig. 7.8 Formation du sinus transverse du péricarde et de la cavité péricardique définitive par rupture du mésocarde dorsal, au début de la quatrième semaine.

celle-ci aux forces hémodynamiques du sang circulant. Celles-ci sont certainement importantes dans la morphogenèse du cœur mais, encore une fois, des cœurs en culture, privés de circulation sanguine, ont subi une inflexion correcte. Cette dernière pourrait donc, alternativement, résulter de la migration active de myocytes ou de leur remaniement ou encore d'une prolifération régionale contrôlée.

Le résultat de cette inflexion est d'amener les quatre cavités présomptives du futur cœur dans leurs rapports mutuels corrects. Le reste du développement du cœur consiste en un remaniement de ces cavités et en l'apparition entre elles de septa adéquats et de valves.

LE REMANIEMENT COORDONNÉ SYMÉTRIQUE ET BILATÉRAL DU TUBE CARDIAQUE ET DE L'ARBRE VASCULAIRE PRIMITIF PRODUIT LES CIRCULATIONS SYSTÉMIQUE ET PULMONAIRE

Au jour 22, le cœur et le système circulatoire primitif sont bilatéraux et symétriques. Les veines cardinales

Pli neural
22 jours
Bulbe du coeur
Ventricule
Pli neural
Premiers arcs aortiques
Intestin antérieur
Ventricule (futur ventricule gauche)
Conotronc
Futur ventricule droit
Cavité péricardique
Sinus veineux
Vésicule vitelline
Oreillette primitive
24 jours
Gouttière neurale
Tronc artériel
Cône du cœur
Futur ventricule gauche
Futur ventricule droit
Oreillette primitive
Sinus veineux
25 jours

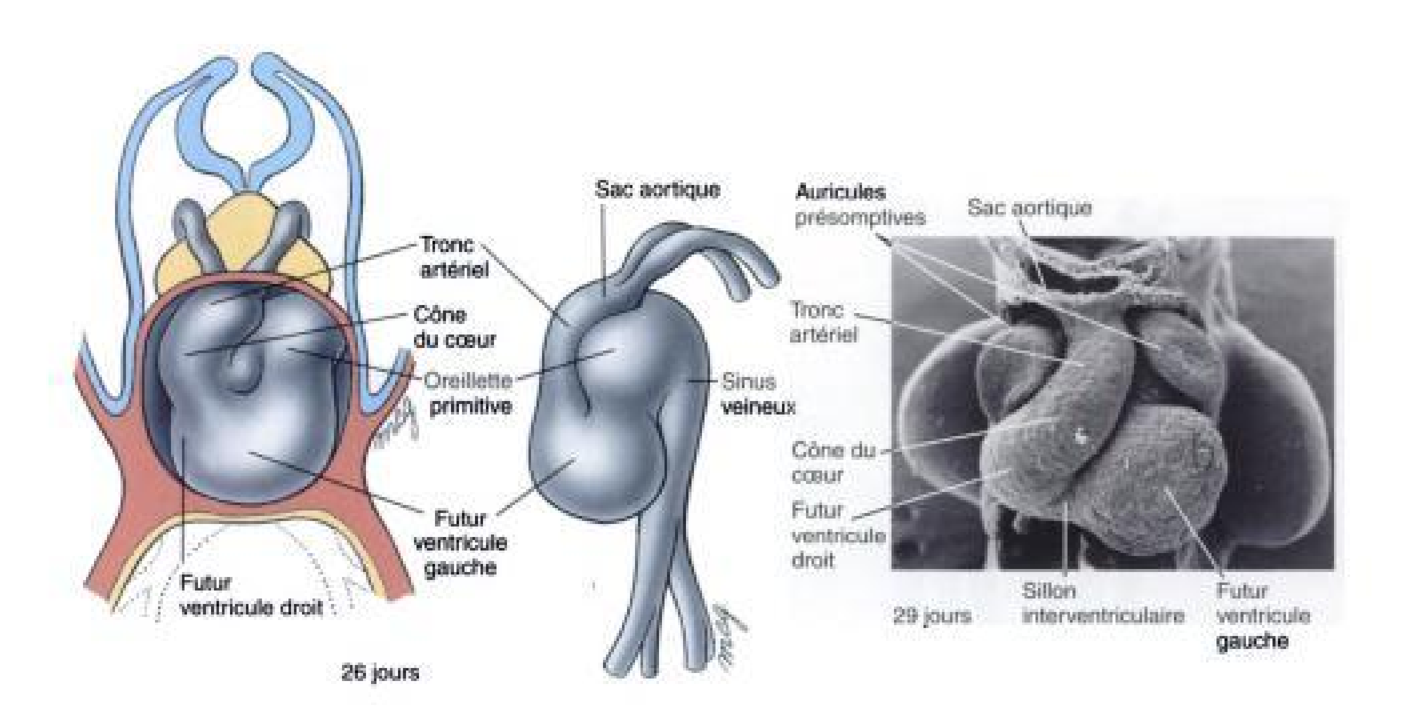


Fig. 7.9 Inflexion du tube cardiaque. L'inflexion du tube cardiaque repositionne le bulbe du cœur en avant et à droite, déplace le ventricule vers la gauche et l'oreillette primitive, en arrière et en haut. L'extrémité supérieure du bulbe du cœur formera les dispositifs d'évacuation des ventricules droit et gauche alors que son extrémité inférieure fournira l'essentiel du ventricule droit. Le ventricule entre dans la constitution de la plus grande partie du ventricule gauche et l'oreillette primitive donne les structures rudimentaires que sont les auricules (Les photographies sont de Kaufman MH. 1981. The role of embryology in teratological research, with particular reference to the development of the neural tube and the heart. J Reprod Fertil 62 :607.)

droite et gauche drainent les deux côtés du corps et le sang du cœur est envoyé dans les arcs aortiques droits et gauches puis dans les aortes dorsales. Celles-ci s'unissent, depuis T4 jusque L4, au cours de la quatrième semaine, pour constituer une aorte unique, dorsale et médiane. Le système veineux subit des transformations compliquées (détaillées dans le Ch. 8) qui ont pour effet de ramener tout le sang systémique dans l'oreillette droite, par l'intermédiaire des veines caves supérieure et inférieure nouvellement formées.

À partir de la naissance, les circulations systémique et pulmonaire sont totalement séparées et disposées en série. Cette disposition est impossible chez le fœtus parce que le sang oxygéné arrive par la veine ombilicale et parce qu'il n'y a pratiquement pas de circulation dans les poumons collabés. De ce fait, les cavités du cœur fœtal et les troncs artériels qui émanent de celui-ci sont munis d'orifices et de conduits qui shuntent le sang oxygéné arrivé dans l'oreillette droite vers le ventricule gauche et l'arc aortique, court-circuitant donc largement le domaine pulmonaire. Ces shunts se ferment à la naissance, en séparant brusquement les deux circulations (voir Ch. 8).

Le remaniement du tube cardiaque commence lorsque le retour veineux vers le sinus est dévié vers la droite

Le cœur commence à battre au jour 22 et le sang se met à circuler dans l'embryon au jour 24. Initialement, le retour veineux s'effectue par les cornes droite et gauche du sinus où débouchent les veines cardinales communes (Fig. 7.10*A*). Cependant, dans les quelques semaines qui suivent, le système veineux est remanié de telle sorte que le sang retourne, par l'intermédiaire des **veines caves supérieure et inférieure**, dans la corne droite du sinus (voir Fig. 7.10*B*, *C*). Au moment où la circulation veineuse est déviée vers la droite, la corne gauche du sinus cesse de se développer et est transformée en un petit sac veineux disposé au niveau de la paroi postérieure du cœur (voir Fig. 7.10*C*). Cette structure est à l'origine du **sinus coronaire** et de la petite **veine oblique de l'oreillette gauche**. Le sinus coronaire recevra la plus grande partie du sang de la circulation coronaire du muscle cardiaque.

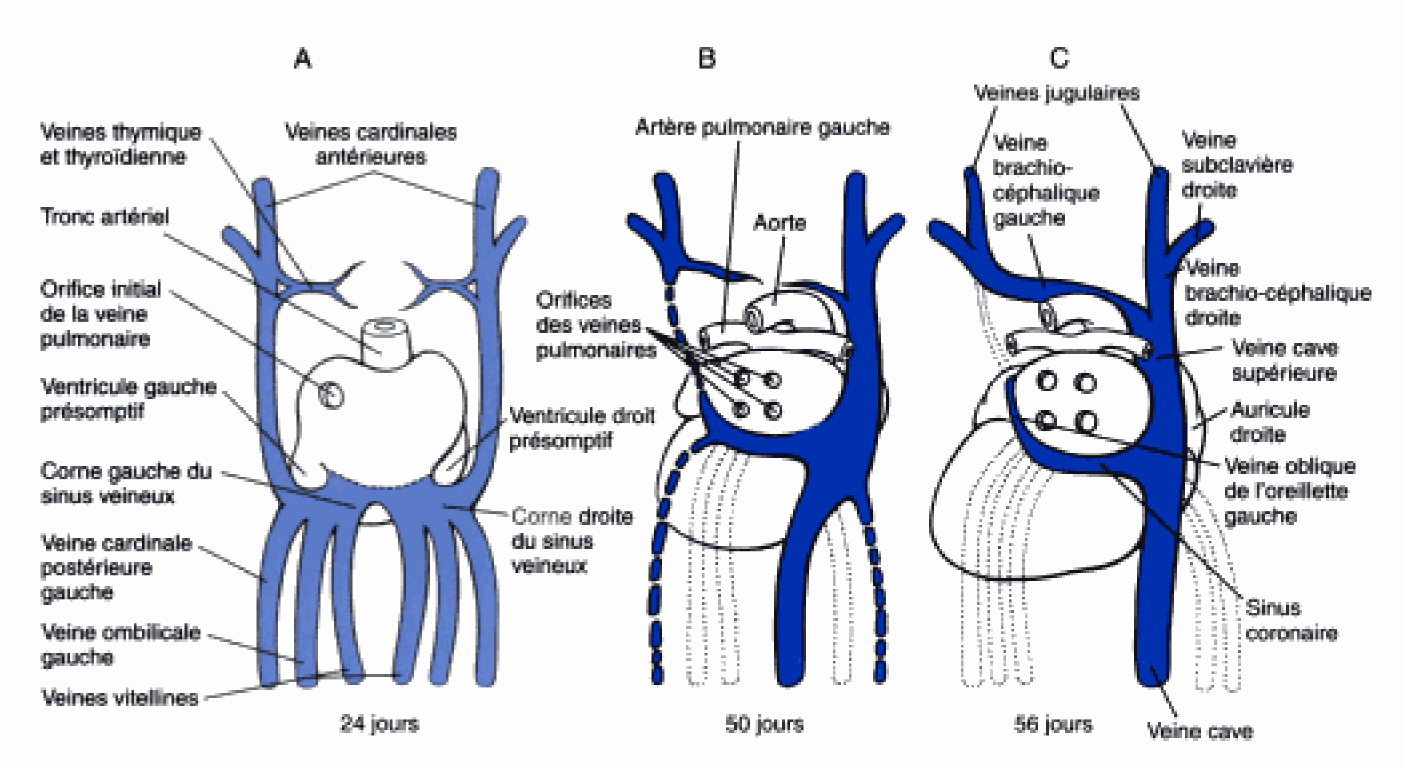


Fig. 7.10 Transformation de l'extrémité afférente du cœur, entre les semaines 4 et 8, aboutissant au retour de tout le sang systémique dans l'oreillette droite. La corne gauche du sinus, réduite et attirée vers la gauche, perd sa communication avec la veine cardinale antérieure gauche et devient le sinus coronaire ; celui-ci draine uniquement le sang issu de la paroi du cœur. La veine cardinale antérieure gauche s'unit à la veine cardinale antérieure droite par une anastomose des veines thymiques et thyroïdiennes, à l'origine de la veine brachio-céphalique gauche. Un vestige de la veine vitelline droite devient le segment terminal de la veine cave inférieure (voir Ch. 8).

LES OREILLETTES DROITE ET GAUCHE SUBISSENT DE PROFONDES TRANSFORMATIONS

La corne droite du sinus est incorporée dans la paroi postérieure droite de l'oreillette primitive

Lorsque la corne droite du sinus et les veines caves augmentent leurs dimensions pour suivre la croissance rapide du reste du cœur, le côté droit du sinus veineux est graduellement incorporé dans la partie droite de la paroi postérieure de l'oreillette en développement, déplaçant ainsi la moitié droite initiale de celle-ci en direction ventrale et à droite (Fig. 7.11; voir aussi Fig. 7.10). L'allure différente de la croissance du sinus veineux droit attire également le vestige de la corne sinusale gauche (le futur sinus coronaire) vers la droite. La portion d'oreillette qui correspond au sinus veineux incorporé est maintenant appelée **sinus des veines**, alors que le versant droit, originel, de l'oreillette primitive devient un rabat tissulaire réduit, ventral, l'**auricule droite**. Celle-ci peut être distinguée, dans le cœur de l'adulte, par la trabéculation pectinée (à l'aspect d'un peigne) de sa paroi à l'opposé de celle du sinus des veines, qui est lisse.

Par ce processus d'**intussusception** du sinus veineux droit, les **ostiums** des veines caves supérieure et inférieure et du futur sinus coronaire (précédemment corne gauche du sinus veineux) sont attirés dans la paroi postérieure de l'oreillette droite définitive où ils constituent les **orifices des veines caves supérieure**

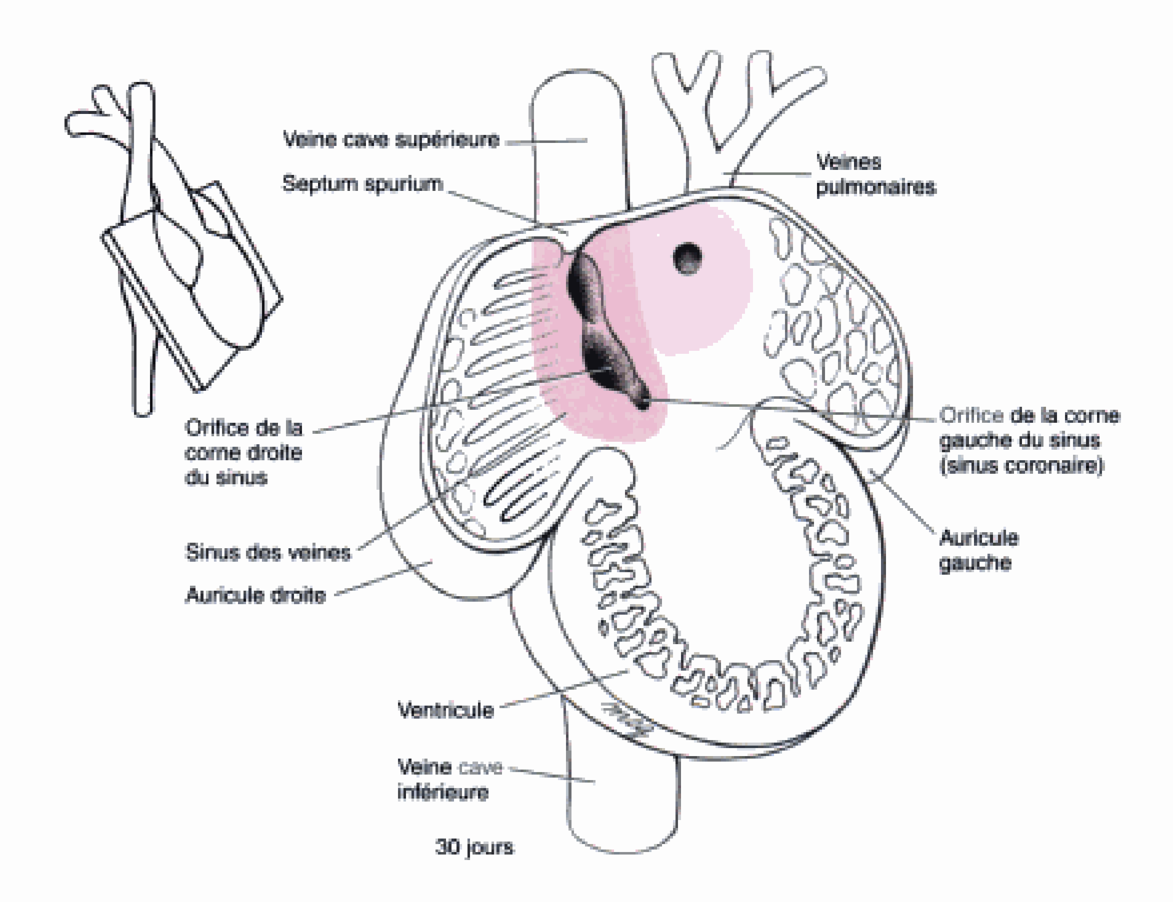


Fig. 7.11 Différenciation initiale de l'oreillette primitive. Au cours de la cinquième semaine, le tissu atrial primitif des côtés droit et gauche est déplacé en avant et latéralement pour donner naissance aux auricules, trabéculaires et rudimentaires, du cœur de l'adulte. A droite, la corne droite du sinus est incorporée dans la paroi postérieure de la portion droite et constitue le sinus des veines, à paroi lisse et à l'origine de l'oreillette droite définitive. Dans le même temps, une veine pulmonaire unique se développe à la manière d'un bourgeon, à la partie gauche de l'oreillette primitive, et se divise ensuite deux fois pour donner deux veines pulmonaires droites et deux gauches. Le sinus des veines continue à s'étendre jusque dans la paroi postérieure de la future oreillette droite.

et inférieure et celui du sinus coronaire (Fig. 7.12 et 7.13). Dans le même temps, une paire de replis membraneux, les **valves veineuses droite** et **gauche**, se développent de chaque côté de ces trois orifices. Au-dessus des ostiums sinu-atriaux, les valves droite et gauche se rejoignent pour former une cloison transitoire, le **septum spurium**. La valve gauche devient par la suite une partie du septum secundum qui est l'un de ceux appelés à assurer la séparation définitive des oreillettes droite et gauche (voir ci-dessous). La valve veineuse droite, au contraire, demeure intacte et devient la **valve de la veine cave inférieure** et la **valve du sinus coronaire.**

Au-dessus de la valve de la veine cave inférieure, un rebord tissulaire, la **crête terminale**, sépare maintenant la partie trabéculaire de l'oreillette droite du sinus des veines, lisse (voir Fig. 7.13). Cette crête terminale contient les fibres qui acheminent les influx depuis la région primaire de stimulation du cœur (le **nœud sinu-atrial**) vers un centre secondaire de stimulation, le **nœud atrio-ventriculaire**. Ce faisceau de fibres représente une partie du système conducteur qui propage l'onde de dépolarisation électrique à travers le cœur et organise la contraction du myocarde.

Le tronc du système veineux pulmonaire est incorporé dans la paroi postérieure de l'oreillette gauche

Pendant que l'oreillette droite se transforme, au cours des quatrième et cinquième semaines, l'oreillette gauche subit un processus quelque peu similaire. Au début de la quatrième semaine, l'oreillette primitive émet un bourgeon de veine pulmonaire (voir Fig. 7.11). Cette veine se partage rapidement en branches pulmonaires droite et gauche lesquelles se bifurquent à leur tour pour former un total de quatre veines pulmonaires. Celles-ci se portent en direction des poumons où elles s'anastomosent avec les veines nées dans le mésoderme qui envahit les bourgeons des bronches (voir Ch. 6).

Toutefois, au cours de la cinquième semaine, un processus d'intussusception incorpore le tronc et les deux premières branches du système veineux pul-

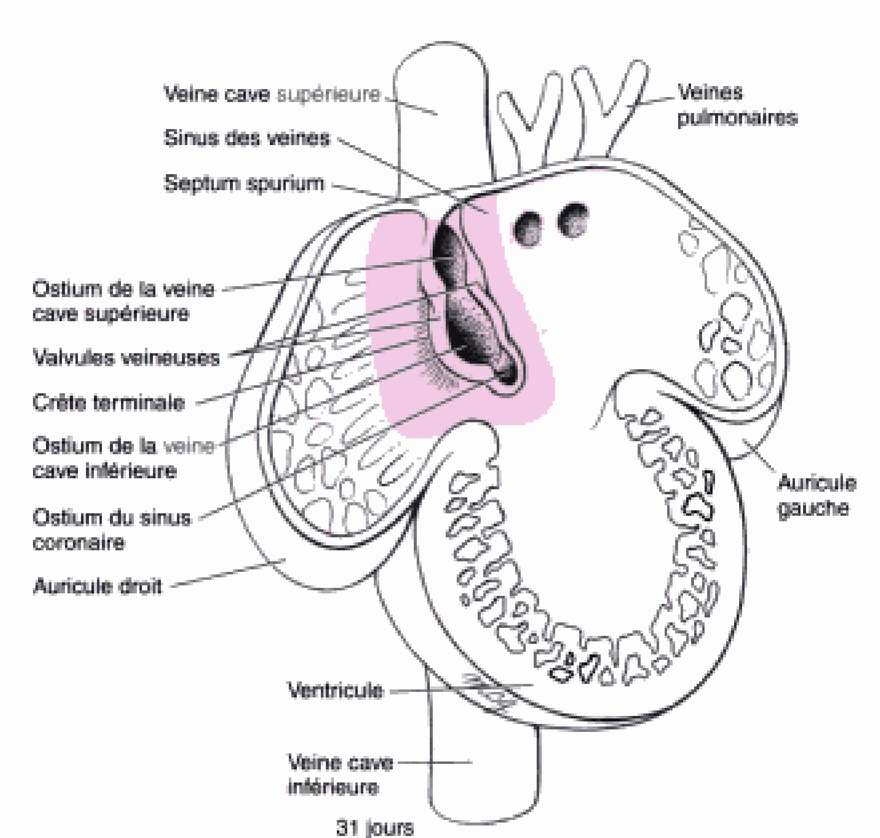


Fig. 7.12 Poursuite de la différenciation de l'oreillette. À la fin de la cinquième semaine, le système de la veine pulmonaire subit une intussusception dans la paroi postérieure de l'oreillette primitive pour entrer dans la constitution de l'oreillette gauche définitive.

monaire dans la paroi postérieure du segment gauche de l'oreillette primitive (voir Fig. 7.11 et 7.12) où elles constituent la portion lisse de la paroi de l'oreillette gauche définitive. Le segment gauche, trabéculé, de l'oreillette primitive est déplacé ventralement et à gauche et devient l'auricule gauche, vestigiale. À la suite de ce processus d'intussusception, le système veineux pulmonaire s'ouvre dans l'oreillette gauche, initialement, par une large ouverture unique, puis, par deux orifices transitoires, et, enfin, par les quatre embouchures des veines pulmonaires définitives (voir Fig. 7.13).

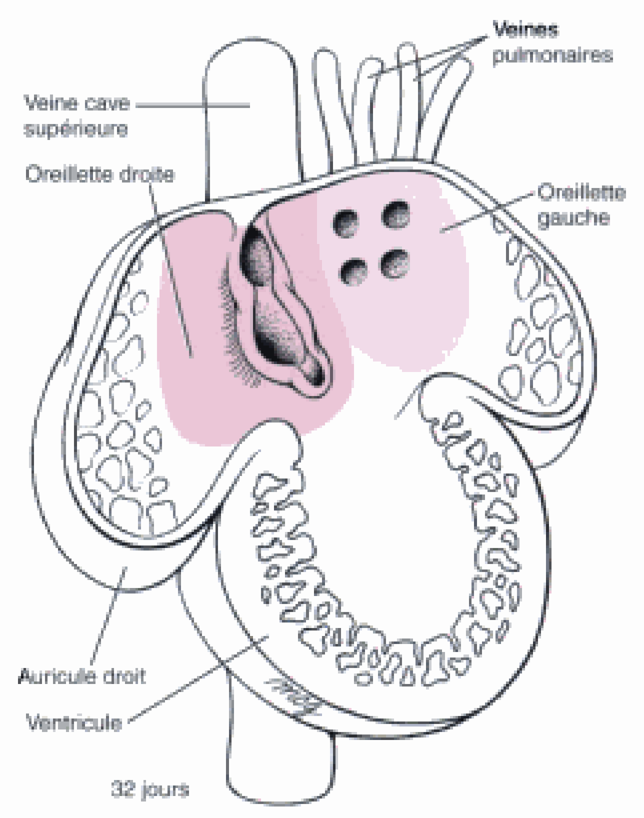


Fig. 7.13 Formation définitive de l'oreillette gauche. Les quatre premières branches pulmonaires sont incorporées dans la paroi postérieure du segment gauche de l'oreillette primitive, complétant la constitution de la partie lisse de la paroi de la future oreillette gauche.

LE CLOISONNEMENT DES OREILLETTES ET LA DIVISION DU CANAL ATRIO-VENTRICULAIRE COMMENCENT PENDANT LA QUATRIÈME SEMAINE MAIS LE SHUNT DE DROITE À GAUCHE PERSISTE JUSQU'À LA NAISSANCE

La première étape de la séparation des circulations systémique et pulmonaire correspond au cloisonnement partiel des oreillettes définitives et à la division du canal atrio-ventriculaire en deux portions, une droite et une gauche. Le septum interatrial de l'adulte résulte de la fusion de deux septa embryonnaires incomplets, le septum primum et le septum secundum. Chacun de ceux-ci est muni d'une large ouverture qui permet le shunt de droit à gauche du sang pendant la gestation.

À la fin de la quatrième semaine, le septum primum commence à grandir vers le bas en partant de la voûte de l'oreillette

Aux environs du jour 26, pendant que se poursuit le remaniement de l'oreillette, la voûte de celle-ci se déprime le long de la ligne médiane, par suite de la présence du conotronc sus-jacent. Au jour 28, cette dépression s'agrandit et produit un croissant de tissu, le **septum primum**, qui commence à s'étendre dans l'oreillette à partir de sa paroi supéro-postérieure (Fig. 7.14). Au cours de la cinquième semaine, le bord libre du septum primum se développe en direction caudale, vers le canal atrio-ventriculaire, séparant graduellement, par conséquent, les oreillettes naissantes droite et gauche. L'ouverture en voie de rétrécissement, située entre les oreillettes, est appelée **ostium primum**.

Le septum primum fusionne avec le septum intermedium

Au moment où le septum primum grandit vers le bas, quatre expansions se développent dans l'endocarde, autour du pourtour du canal atrio-ventriculaire (Fig. 7.14*A*). Ces épaississements sont les **bourrelets endocardiques droit, gauche, inférieur** et **supérieur**. L'endocarde est induit à former les bourrelets à la suite de signaux venus du myocarde adjacent. À la fin de la sixième semaine, les bourrelets inférieur et supérieur se rencontrent et fusionnent, formant le **septum intermedium** ; celui-ci divise le canal atrio-ventriculaire commun en **canaux atrio-ventriculaires droit** et **gauche** (Fig. 7.15*A*, 7.16 et 7.17*C*). Au même moment, le bord en croissance du septum primum

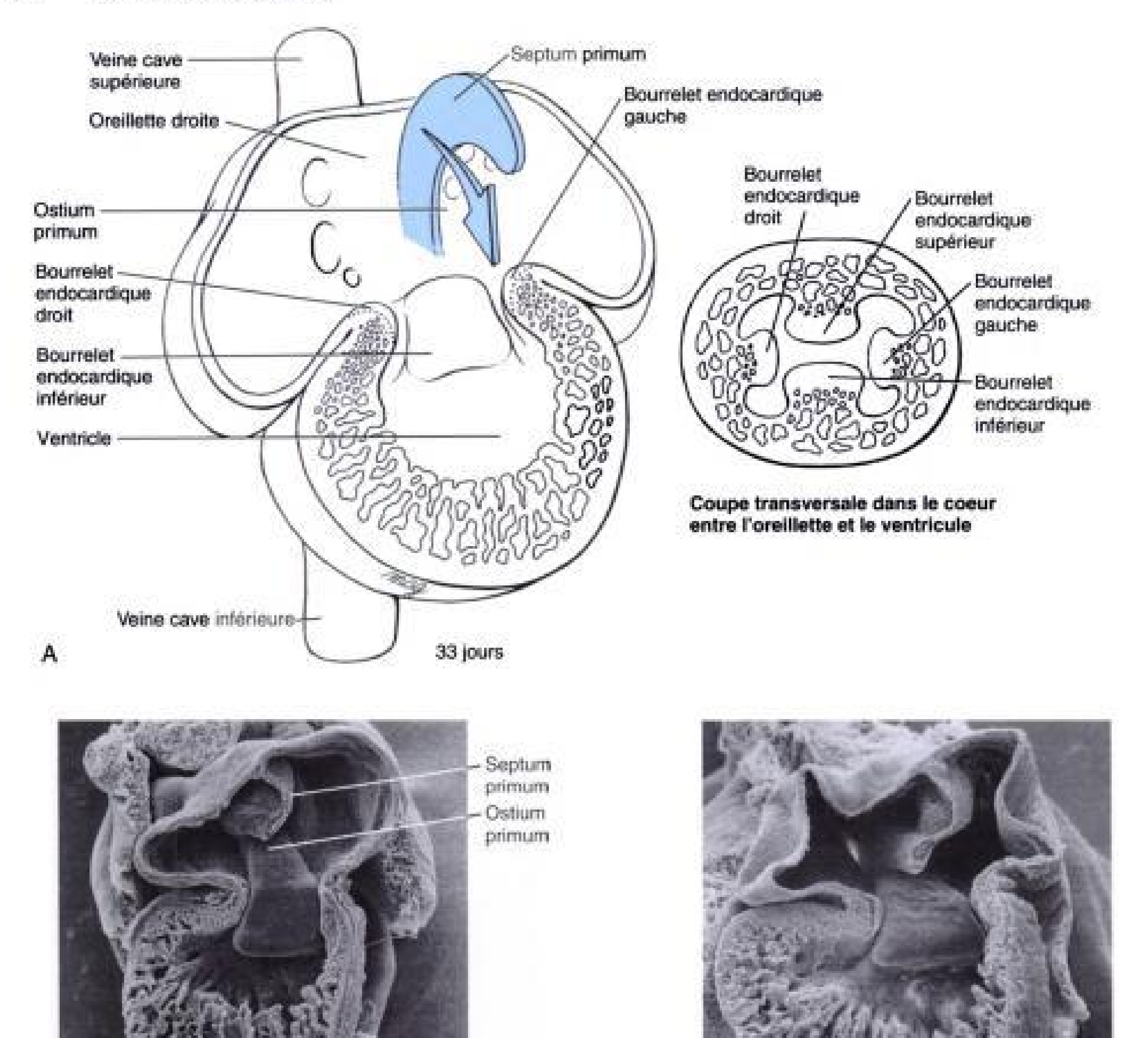
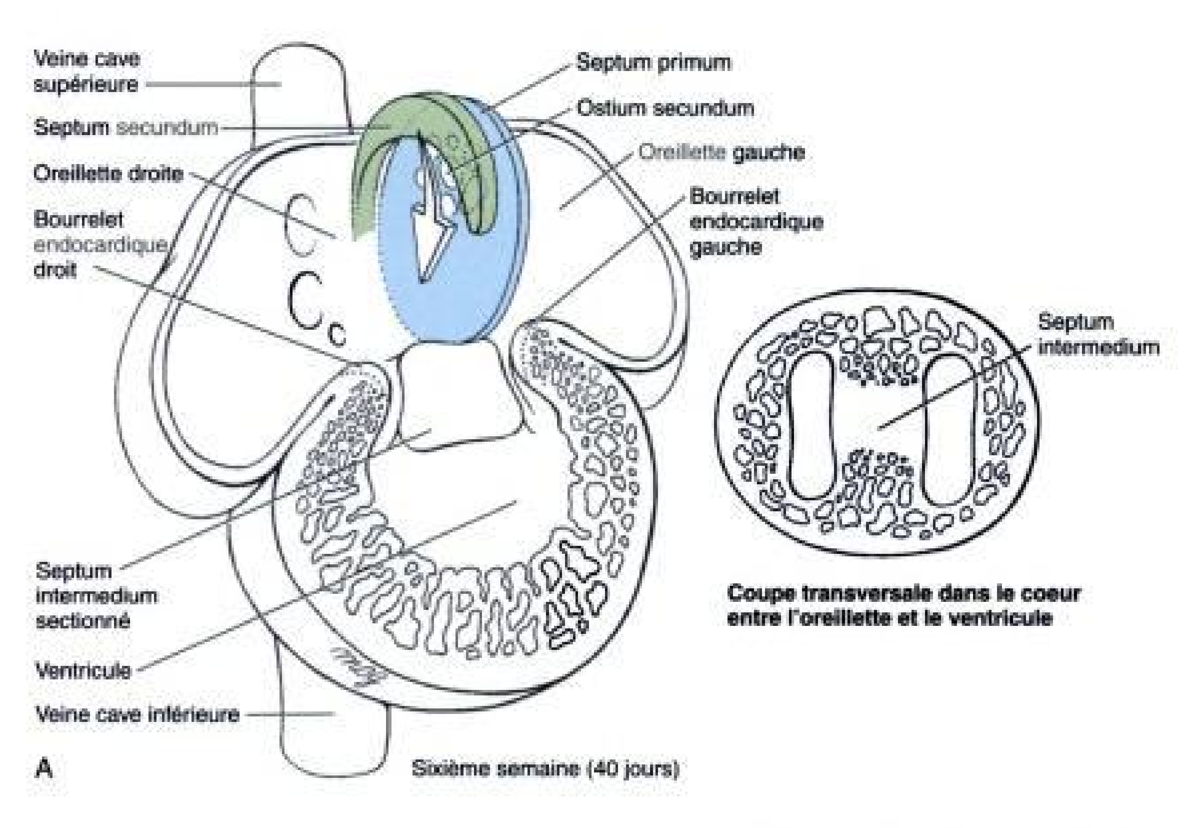


Fig. 7.14 *A-C*, Début du cloisonnement de l'oreillette. Le septum primum descend, à partir de la voûte de la cavité atriale, au cours de la cinquième semaine, et croît, à la manière d'un croissant, en direction du canal atrio-ventriculaire. Dans le même temps, celui-ci se partage en orifices atrio-ventriculaires droit et gauche, par le développement des bourrelets endocardiques supérieur et inférieur. (*B, C* de Icardo JM. 1988. Heart anatomy and developmental biology. Experientia 44 : 910.)

rencontre le septum intermedium (voir Fig. 7.15*A* et 7.19*D*). Ceci a pour effet d'oblitérer l'ostium primum.

Cependant, avant cette fermeture de l'ostium primum, la mort cellulaire programmée, dans une région voisine du bord supérieur du septum primum, provoque l'apparition de petites perforations qui confluent pour constituer un nouvel orifice, l'**ostium secundum** (voir Fig. 7.15*B*). Par conséquent, avant que ne se ferme l'ancien shunt de droite à gauche, une seconde communication est déjà en place.



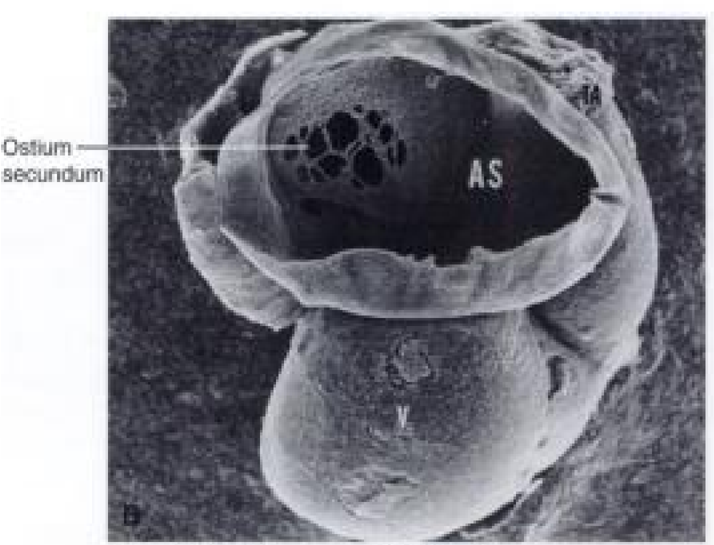


Fig. 7.15 Poursuite de la séparation des oreillettes. *A*, Au cours de la sixième semaine, l'épais septum secundum croît à partir de la voûte de l'oreillette droite et le septum primum fusionne avec les bourrelets endocardiques supérieur et inférieur (septum intermedium). Cependant, avant l'obturation de l'ostium primum, l'ostium secundum s'ouvre par coalescence de petites déhiscences dans le septum primum. *B*, Micrographie, en microscopie électronique à balayage, montrant le développement de l'ostium secundum. (*B*, de Hendrix MJC, Morse DE. 1977. Atrial septation. I. Scanning electron microscopy in the chick. Dev Biol 57 : 345.)

Un septum secundum incomplet se forme à côté du septum primum

Pendant que se développe le septum primum, apparaît, juste à côté de lui, à la voûte de l'oreillette droite, une seconde arête (voir Fig. 7.15*A*), le **septum secundum**. Épais et musculeux, à l'inverse du septum primum, qui est mince et membraneux, le septum secundum grandit en direction postéro-inférieure mais s'arrête avant d'atteindre le septum intermedium, laissant persister une ouverture, le **foramen ovale**, près du plancher de l'oreillette droite (voir Fig. 7.16). Durant tout le reste de la vie fœtale, le sang

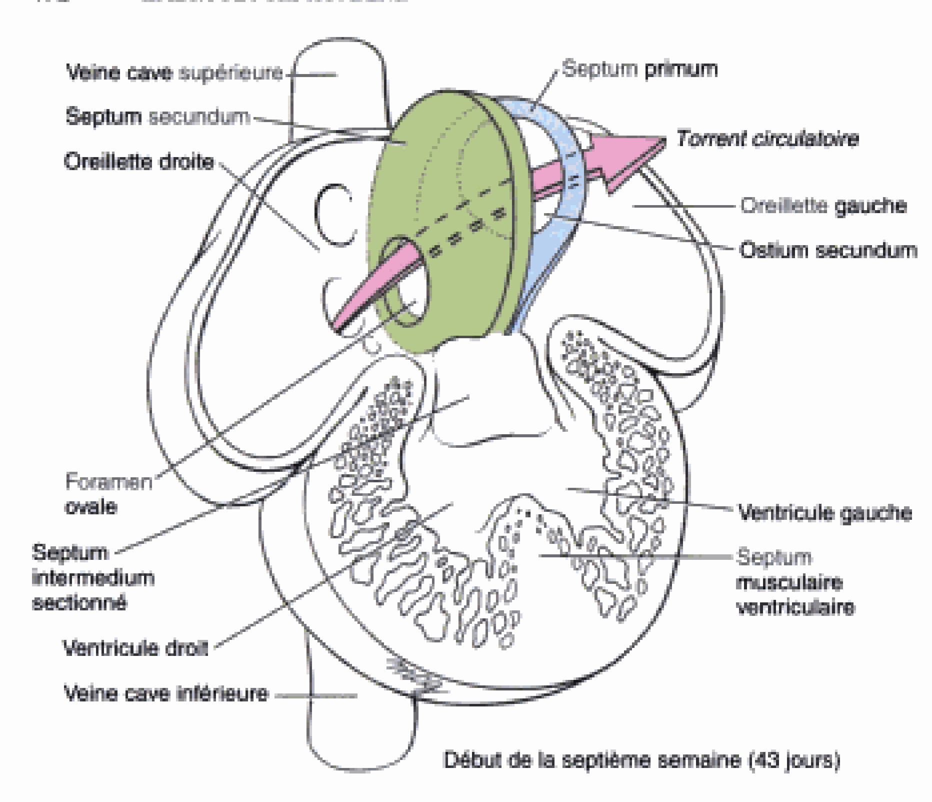


Fig. 7.16 Séparation définitive des oreillettes fœtales. Le septum secundum ne se ferme pas entièrement, laissant persister un foramen ovale béant. Au cours de la vie embryonnaire et fœtale, presque tout le sang arrivé à l'oreillette droite passe dans l'oreillette gauche via le foramen ovale et l'ostium secundum.

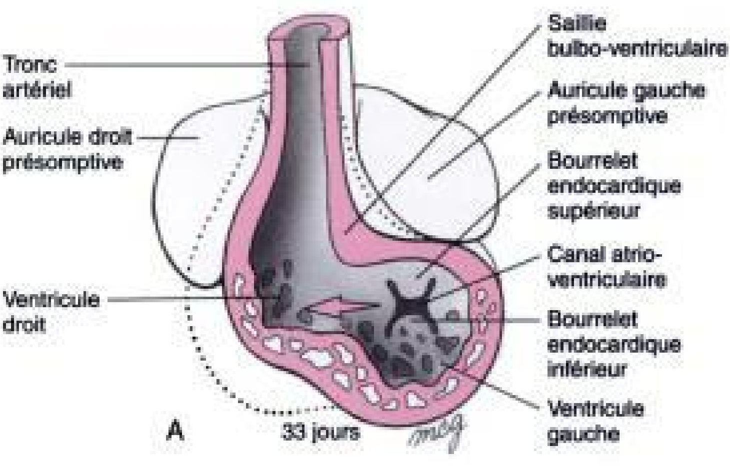
sera ainsi dévié de l'oreillette droite vers l'oreillette gauche en passant par les deux communications décalées l'une par rapport à l'autre ; le foramen ovale est près du plancher de l'oreillette droite, le foramen secundum, près de la voûte de l'oreillette gauche. Ce shunt se ferme à la naissance, par suite de la dilatation brutale du lit vasculaire pulmonaire associée à l'arrêt du courant ombilical, ce qui a pour effet d'inverser les différences de pression entre les oreillettes. De ce fait, le septum primum, flexible, est poussé contre le septum secundum, rigide (voir la discussion des changements qui surviennent dans la circulation à la naissance, à la fin du Ch. 8).

LE PROFOND REMANIEMENT ALIGNE LES CANAUX ATRIO-VENTRICULAIRES DROIT ET GAUCHE AVEC LES OREILLETTES ET LES VENTRICULES CORRESPONDANTS ET CEUX-CI AVEC LEUR FUTURE VOIE D'ÉVACUATION

Même après l'inflexion et la déviation en anse du tube cardiaque, le canal atrio-ventriculaire fournit uniquement une communication directe entre la future oreillette et le futur ventricule gauche (voir Fig. 7.17*A*). En outre, l'extrémité supérieure du ventricule droit présomptif, mais pas celle du ventricule gauche, est initialement en continuité avec le cône du cœur et avec le tronc artériel qui sont par la suite à l'origine des voies de sortie aortique et pulmonaire. Par conséquent, le cœur doit subir un remaniement compliqué pour amener le canal atrio-ventriculaire droit en formation dans l'alignement avec l'oreillette et le ventricule correspondants et pour fournir, simultanément, au ventricule gauche, une voie directe de sortie à travers le cône du cœur en direction du tronc artériel. Ce processus est illustré dans la figure 7.17.

Le canal atrio-ventriculaire est déplacé vers la droite

À l'origine, le canal atrio-ventriculaire occupe un plan frontal, entre le versant gauche de l'oreillette primitive et le futur ventricule gauche. Deux théories ont été proposées pour expliquer le mécanisme par lequel le côté droit du canal se met dans l'alignement des futurs oreillette et ventricule droits. Une partie



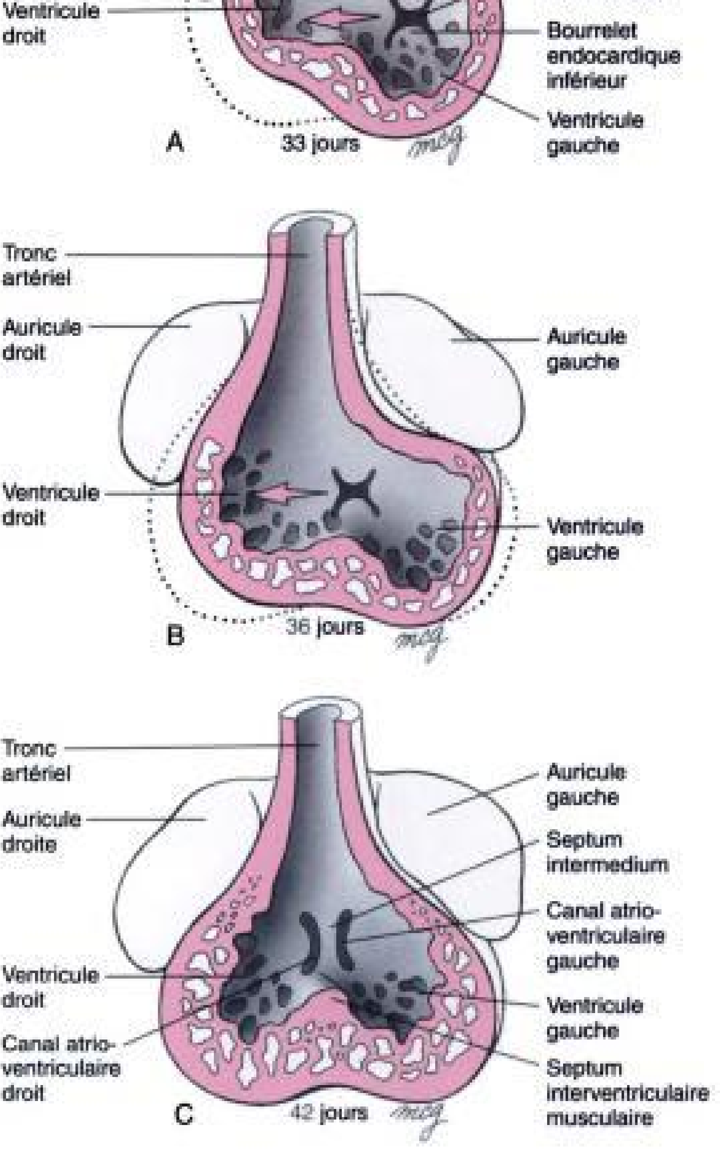


Fig. 7.17 Réalignement du cœur. Lorsque le septum intermedium se constitue, au cours des cinquième et sixième semaines, le cœur est remanié pour aligner le canal atrio-ventriculaire gauche en formation avec l'oreillette et le ventricule gauches et le canal atrio-ventriculaire droit avec l'oreillette et le ventricule droits.

de ce changement peut résulter de la migration active du canal atrio-ventriculaire commun au cours de la cinquième semaine. Alternativement, le mouvement apparent du canal vers la droite pourrait être entièrement dû à l'oblitération de la protrusion supéro-interne du sillon bulbo-ventriculaire et à l'élargissement du conotronc.

De plus, au moment où le canal est dévié vers la droite, il subit un clivage en deux parties, une droite et une gauche, par la croissance des bourrelets endocardiques supérieur et inférieur. En d'autres termes, la division en canaux atrio-ventriculaires droit et gauche

coïncide avec l'alignement correct avec les oreillettes et les ventricules respectifs (voir Fig. 7.17*C*).

Dans le même temps, le ventricule gauche vient à communiquer avec le tronc artériel

Le repositionnement, qui amène le ventricule gauche présomptif en regard de la portion postérieure du tronc artériel, est apparemment dû à plusieurs facteurs agissant de concert. La réduction du sillon bulbo-ventriculaire, par croissance différentielle, ainsi que l'élargissement de la partie proximale du cône du cœur assurent en partie ce déplacement. Un rôle semble également être joué par la paroi gauche de l'extrémité proximale du cône du cœur qui est incorporée dans le ventricule gauche et par l'expansion différentielle de la paroi droite du ventricule droit ainsi que la paroi gauche du ventricule gauche (voir Fig. 7.17).

Les deux ventricules semblent donc être des structures composites. Le ventricule droit provient essentiellement de la partie la plus inférieure du bulbe du cœur et de la paroi droite du cône du cœur. En outre, une portion de la région incorporée près de la valve atrio-ventriculaire tricuspide provient du ventricule primitif par suite du déplacement vers la droite réalisé au moment du repositionnement du canal atrio-ventriculaire. Le ventricule gauche définitif dérive du ventricule primitif et de la paroi gauche du cône du cœur.

LE CLOISONNEMENT DES VENTRICULES EST COORDONNÉ AVEC LA FORMATION DES VALVES ATRIO-VENTRICULAIRES ET AVEC LA SÉPARATION DES CONDUITS EFFÉRENTS

Une fois réalisé l'alignement correct des canaux atrio-ventriculaires, des ventricules et de leurs conduits efférents, tout est en place pour achever les phases de la morphogenèse cardiaque : le cloisonnement des ventricules, la division du conduit d'évacuation en aorte ascendante et tronc pulmonaire et le développement des valves du cœur.

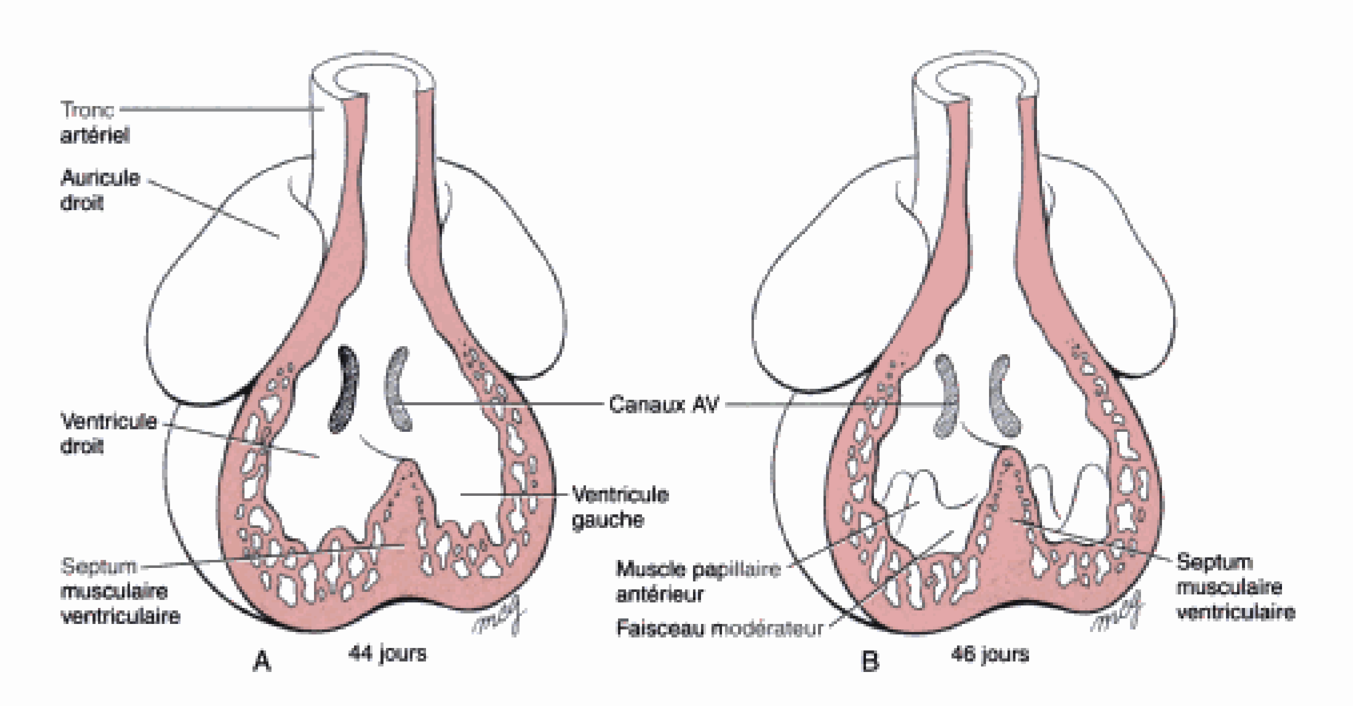


Fig. 7.18 *A, B,* Début du cloisonnement des ventricules. Le septum musculaire interventriculaire s'élargit, dans la région du sillon interventriculaire, entre les semaines 4 et 7. (Voir la figure 7.17 pour l'achèvement du cloisonnement ventriculaire.)

À partir de la fin de la quatrième semaine, un septum musculaire ventriculaire incomplet sépare les ventricules

À la fin de la quatrième semaine, la partie inférieure du sillon bulbo-ventriculaire commence à faire saillie dans la lumière cardiaque, le long de la zone comprise entre les cavités ventriculaires présomptives droite et gauche (voir Fig. 7.17 et 7.18). Ce septum se constitue apparemment lorsque les parois en croissance des ventricules droit et gauche deviennent plus proches l'une de l'autre. Cependant, la croissance de ce **septum musculaire ventriculaire** s'arrête au milieu de la septième semaine, avant que son bord libre ne rencontre le septum intermedium. Cet arrêt de la croissance est crucial : si la fusion venait à se produire trop tôt, le ventricule gauche serait coupé de sa voie d'évacuation.

Au moment où se forme le septum musculaire ventriculaire, le myocarde commence à s'épaissir et des arêtes myocardiques ou **trabécules** apparaissent à la face interne des deux ventricules. La portion antérieure du septum musculaire ventriculaire présente un aspect réticulé et est appelée **pli ventriculaire primaire** ou **septum** (voir Fig. 7.18*B*). La portion postérieure de ce même septum est lisse et a reçu le nom de **septum d'entrée** vu son voisinage avec les canaux atrio-ventriculaires. Sur le versant droit du septum musculaire ventriculaire, la limite entre ces deux portions est marquée par un relief proéminent, constant, la **trabécule septo-marginale** ou **faisceau modérateur** (voir Fig. 7.18*B*). Cette structure met en communication le septum musculaire avec le **muscle papillaire antérieur** qui a débuté son développement comme partie de la valve atrio-ventriculaire droite.

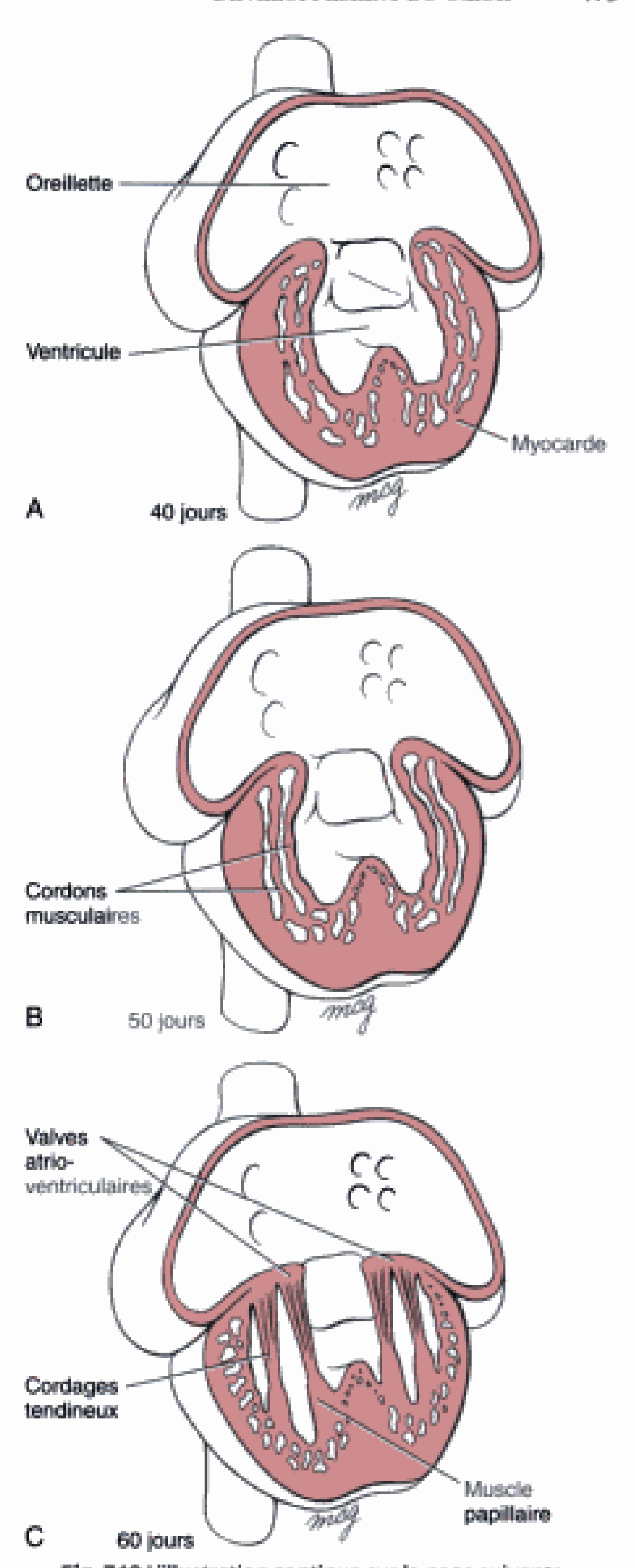


Fig. 7.19 L'illustration continue sur la page suivante

Les valves atrio-ventriculaires se constituent à partir du myocarde ventriculaire ; elles empêchent le reflux du sang au cours de la systole

Les valves atrio-ventriculaires commencent à se former entre la cinquième et la huitième semaine. L'affouillement du myocarde disposé autour des canaux atrio-ventriculaires droit et gauche est à l'origine des **valvules** ou **cuspides** antérieure et postérieure de chaque côté de chacun d'eux (Fig. 7.19). Ces cuspides sont fermement attachées au pourtour des

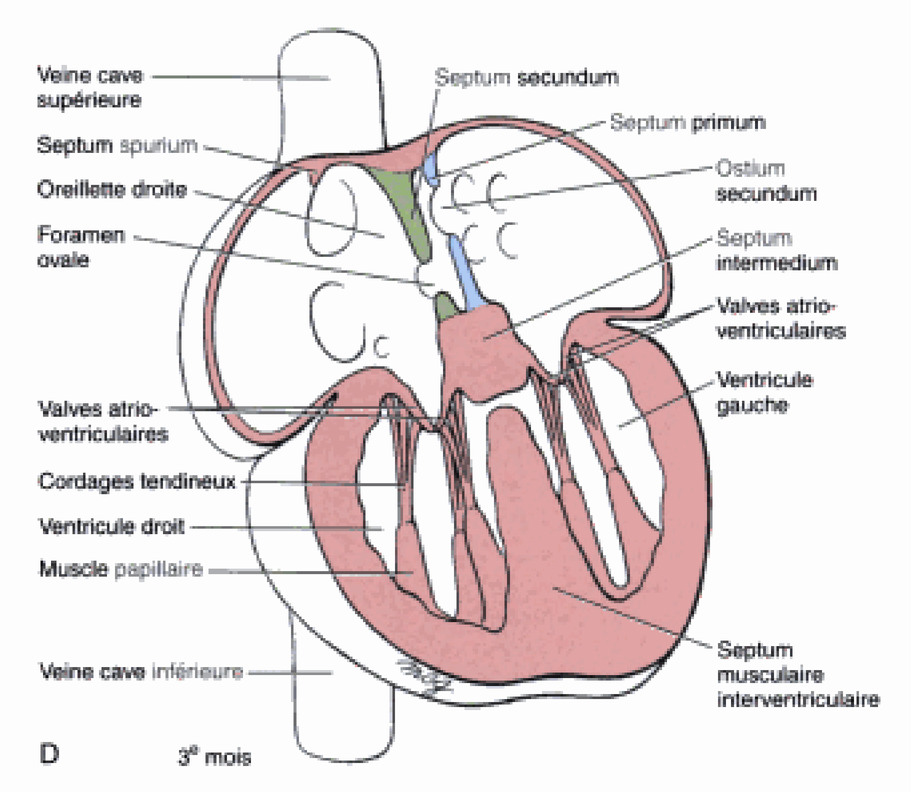


Fig. 7.19 *A-D*, Développement des valves atrio-ventriculaires. Les éléments constitutifs des valves atrio-ventriculaires, y compris les muscles papillaires, les cordages tendineux et les cuspides, sont sculptés à partir des parois musculaires des ventricules. Dans le ventricule droit, la valve atrio-ventriculaire définitive n'est pas complètement formée avant la mise en place d'une cuspide septale ; ceci se produit au cours du troisième mois.

canaux mais ne sont pas considérées comme des formations différenciées à partir des bourrelets endocardiques adjacents. Le bord libre de chacune d'elles est attaché aux parois ventriculaires antérieure et postérieure par de très fins tendons, les **cordages tendineux**, qui se terminent par ailleurs sur des petites saillies du myocarde, les **muscles papillaires** (voir Fig. 7.19*C*, *D*). Les cuspides sont disposées de manière à s'écarter pour laisser entrer dans les ventricules le sang venant des oreillettes pendant la diastole et à empêcher tout reflux au moment où les ventricules se contractent (voir Fig. 7.19*D*).

La valve atrio-ventriculaire gauche ne possède que deux cuspides, une antérieure et une postérieure, d'où son nom de **valve bicuspide (valve mitrale)**. La valve atrio-ventriculaire droite possède habituellement (mais pas toujours) une troisième cuspide, la cuspide septale, qui se met en place au cours du troisième mois (voir Fig. 7.19*D*) ; de ce fait, elle est appelée **valve tricuspide**.

La croissance en spirale des septa du conotronc est à l'origine de la disposition en hélice de l'aorte ascendante et du tronc pulmonaire

Au moment où le septum musculaire interventriculaire cesse de grandir, les deux ventricules communiquent entre eux par le foramen interventriculaire ainsi que par la base élargie du cône du cœur (Fig. 7.20). Une séparation plus poussée des ventricules et de la voie d'émergence doit se faire en étroite coordination pour assurer le fonctionnement correct du cœur. Il n'est dès lors pas surprenant qu'une forte proportion d'anomalies cardiaques résultent d'erreurs dans ce processus complexe (voir la section des applications cliniques du présent chapitre).

La voie d'émergence du cœur est partagée en deux par des bourrelets ou crêtes qui se développent à par-

tir des parois opposées du cône du cœur et du tronc artériel pour se rencontrer au centre de ceux-ci (Fig. 7.21 ; voir aussi Fig. 7.20*A*). Ces crêtes, turgescentes à l'origine (voir Fig. 7.21*A*), remplissent la plus grande partie de la lumière du conotronc. Mais elles s'amincissent par la suite, avant de s'unir pour former un septum qui sépare complètement les voies d'émergence des ventricules droit et gauche. La séparation ultime du tronc artériel en **aorte ascendante** et **tronc pulmonaire** est réalisée par une fente qui se développe dans le plan du septum lui-même.

Il a été suggéré qu'il y avait jusqu'à trois paires de bourrelets pour la confection du septum final. Selon une théorie alternative, le cloisonnement serait assuré par une seule paire de **bourrelets du conotronc** qui grandissent dans les deux directions. Dans tous les cas, il est clair que le phénomène débute à l'extrémité inférieure du tronc artériel et qu'il s'étend vers le haut et vers le bas.

La séparation des courants aortique et pulmonaire est complète lorsque les bourrelets du conotronc fusionnent avec le bourrelet endocardique inférieur et avec le septum musculaire interventriculaire, isolant, par conséquent, totalement l'un de l'autre, les ventricules droit et gauche. La croissance de ce **septum ventriculaire membraneux** a normalement lieu entre les semaines 5 et 8 ; cependant, une absence de fusion complète, provenant d'un défaut du septum ventriculaire, représente l'anomalie cardiaque congénitale la plus fréquente (voir la section des applications cliniques du présent chapitre).

Les renflements qui séparent les voies d'émergence des ventricules droit et gauche se détachent apparemment en spirale des parois du tronc artériel et des endroits de sortie des ventricules. Il en résulte que ces derniers et, par la suite l'aorte et le tronc pulmonaire se tordent les uns sur les autres, suivant un parcours en hélice (voir Fig. 7.20).

Les renflements du tronc artériel contribuent également à la formation des valves de l'aorte et du tronc pulmonaire

Au milieu de la cinquième semaine, un petit tubercule ou saillie apparaît à la pointe de chaque renflement, à hauteur de l'extrémité inférieure du tronc artériel (voir Fig. 7.21*A*). À ce niveau, les renflements sont insérés sur les parois droite et gauche du tronc et, lorsqu'ils fusionnent pour isoler les voies d'évacuation, ils se partagent également en deux parties de sorte que la moitié de chacun est distribuée à chacune des voies d'évacuation (voir Fig. 7.21*B*). Dans le même temps, une seconde paire de tubercules apparaît, au même niveau, sur les parois antérieure et postérieure du tronc. Après le cloisonnement, le tubercule de la paroi antérieure se retrouve dans le tronc pulmonaire en formation et le tubercule postérieur, dans l'ébauche de l'aorte.

Après le cloisonnement, chaque voie d'évacuation contient donc trois tubercules disposés en triangle : deux proviennent du partage des tubercules latéraux et le troisième s'est développé soit sur la paroi antérieure, soit sur la paroi postérieure du tronc. Ces tubercules sont à l'origine des trois cuspides des **valves semi-lunaires** destinées à empêcher le reflux du sang de l'aorte ou du tronc pulmonaire vers le ventricule correspondant. Les replis valvulaires, en forme de godet, se constituent par excavation du tissu du tronc situé en dessous du site initial de formation du tubercule. À la suite de cette excavation, les bases des cuspides migrent vers le bas, au cours de la maturation des valves, et le déplacement suit le parcours en spirale des voies d'évacuation de telle sorte que les valves semblent tourner légèrement au cours de leur développement (voir Fig. 7.21*C*). Celui-ci est terminé après neuf semaines.

LE SYSTÈME DE STIMULATION ET DE CONDUCTION APPARAÎT TRÈS TÔT POUR COORDONNER LES BATTEMENTS DU CŒUR

Le cœur est l'un des rares organes à fonctionner aussitôt qu'il est constitué. Il commence à battre et à faire circuler le sang dans l'embryon et dans le placenta au jour 22. Les ondes rythmiques de dépolarisation électrique (potentiels d'action) pour exciter le myocarde sont **myogènes**, c'est-à-dire qu'elles prennent naissance, spontanément, dans le muscle cardiaque lui-même et qu'elles se propagent de cellule en cellule. Les influx neuronaux, sympathiques et parasympathiques, modifient le rythme du cœur mais ne sont pas à l'origine de la contraction. Des myocytes prélevés sur un tube cardiaque primitif et mis en culture commencent à se contracter de manière synchrone lorsqu'ils sont connectés les uns aux autres. Des études réalisées à l'aide de colorants sensibles au voltage indiquent que ces cellules commencent à avoir une activité électrique rythmique déjà avant que les tubes endocardiques latéraux n'aient fusionné.

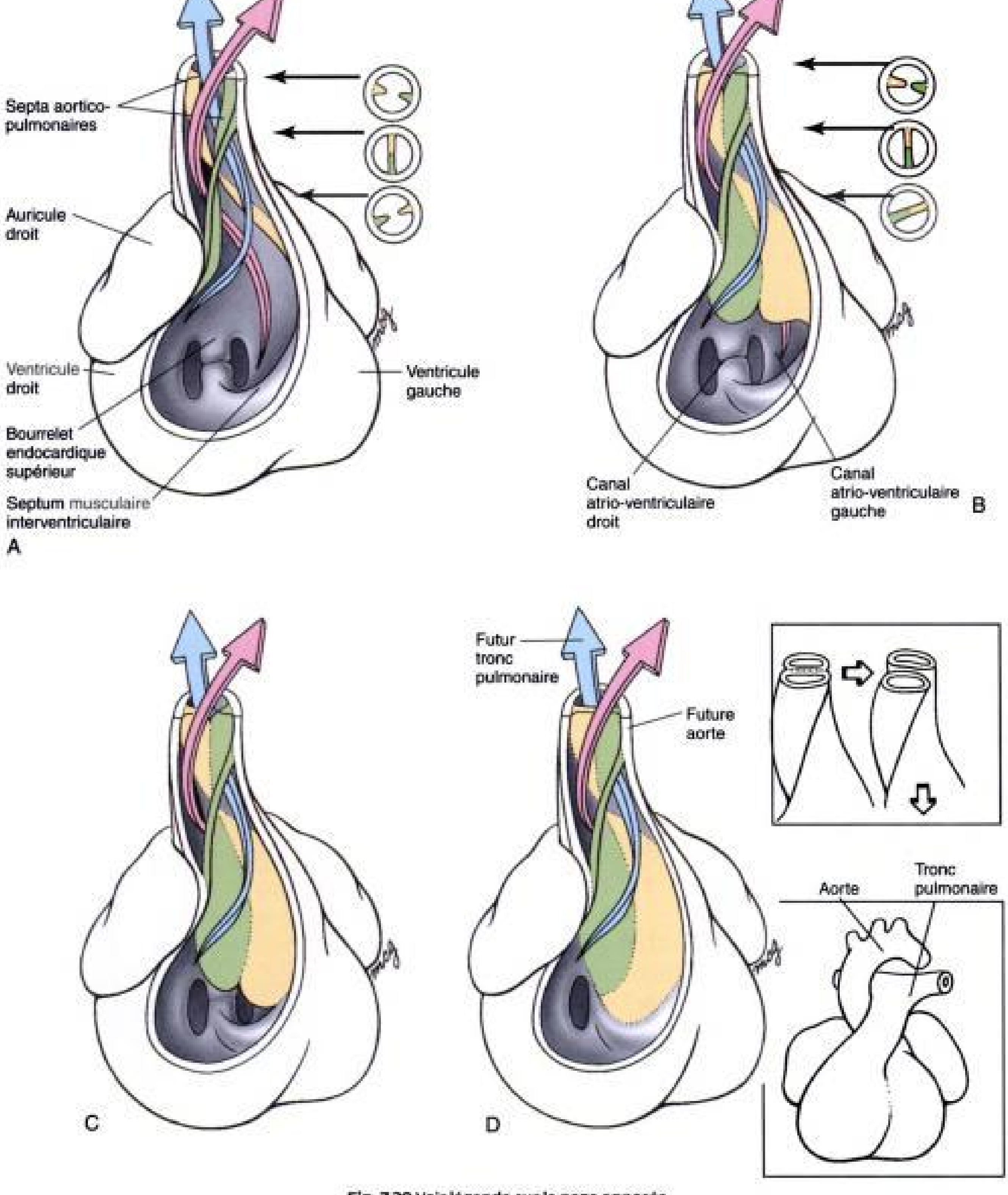


Fig. 7.20 Voir légende sur la page opposée

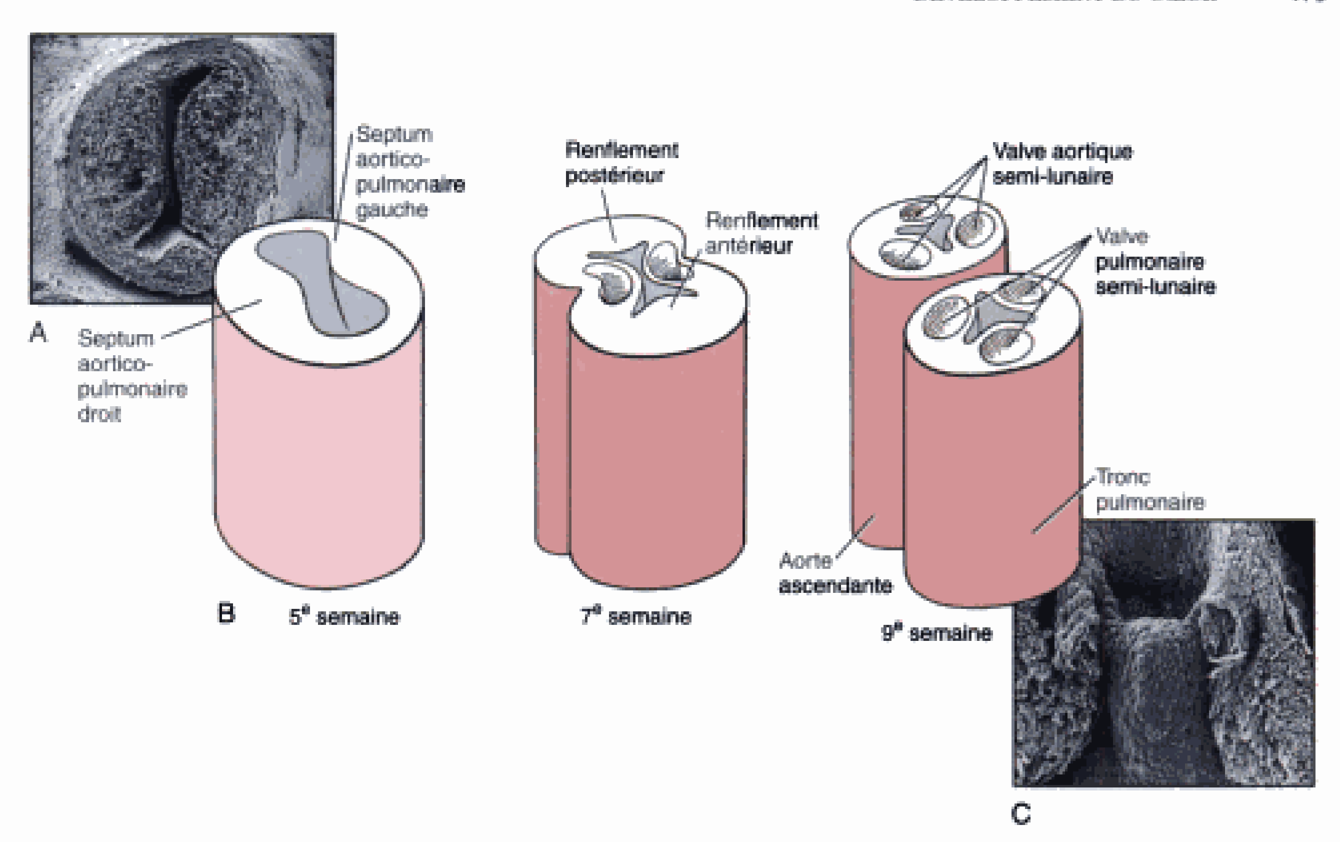


Fig. 7.21 *A, B,* Formation des valves semi-lunaires. Les valves semi-lunaires sont des formations spécialisées des bourrelets aortico-pulmonaires et de deux petites saillies. A noter que les bourrelets aortico-pulmonaires droit et gauche participent chacun à la formation des valves semi-lunaires droite et gauche de l'aorte et du tronc pulmonaire. (*A, C,* de Hurle JM, Colvee E, Blanco AM. 1980. Development of the mouse semilunar valves. Anat Embryol 160 :83.)

Dans un cœur fonctionnant normalement, la contraction est initiée dans une **région de stimulation** qui a un rythme spontané de dépolarisation plus rapide que le reste du myocarde. De plus, la dépolarisation se propage depuis la région de stimulation vers le reste du cœur, en suivant des **voies de conduction** spécialisées desquelles dépendent le moment où les différentes parties du myocarde ont à réagir en vue de permettre la contraction efficace et suivant la bonne séquence de chaque cavité. Dans le tube cardiaque primitif, le ventricule semble servir de stimulateur initial. Cependant, cette activité est rapidement reprise par un groupe de cellules de la région sinu-atriale, qui dérivent soit de la veine cardinale commune droite, soit du sinus veineux droit. Ces cellules sont ras-

---

Fig. 7.20 Partage des voies d'évacuation du cœur et achèvement du cloisonnement des ventricules. Vue oblique droite. La paroi antéro-latérale du ventricule droit a été enlevée pour montrer l'intérieur de la cavité ventriculaire et les voies présomptives d'évacuation des deux ventricules. *A, B,* Débutant au cours de la cinquième semaine, à l'union entre le tronc artériel et le cône du cœur, les bourrelets aortico-pulmonaires droit et gauche grandissent à partir des parois du conduit d'évacuation du ventricule commun. Lorsqu'ils se rencontrent, ils commencent à s'unir en haut et en bas. *C, D,* A neuf semaines, les régions inférieures de ces bourrelets ont grandi vers le bas, en direction du bord supérieur du septum musculaire ventriculaire et du bourgeon endocardique inférieur séparant les cavités ventriculaires droite et gauche. Les bourrelets aortico-pulmonaires ont adopté une configuration en spirale au cours de leur croissance visant à séparer l'un de l'autre le tronc pulmonaire et l'aorte. (Modifié d'après Steding G, Seidl W. 1980. Contribution to the development of the heart. Part I. Normal development. Thorac Cardiovasc Surg 28 : 386.).

semblées en une structure ovoïde, distincte, le **noeud sinu-atrial** (NSA), dans la valve veineuse gauche.

Rapidement après le développement du NSA, les cellules du bourgeon endocardique supérieur se mettent à former un second centre de stimulation, le **noeud atrio-ventriculaire** (NAV) ; celui-ci reçoit des influx du NSA et contrôle la contraction des deux ventricules. La principale voie de conduction entre le NSA et le NAV passe par la crête terminale, comme indiqué antérieurement, bien que d'autres voies aient également été observées dans le septum interatrial. Le développement du NAV s'accompagne de l'apparition d'un faisceau de cellules spécialisées dans la conduction, le **faisceau de His**, qui envoie une branche pour le ventricule droit et une autre pour le ventricule gauche, dans la trabécule septo-marginale ou faisceau modérateur. Cette voie de conduction doit être soigneusement évitée au cours de la chirurgie réparatrice des défauts septaux interventriculaires.

L'ontogénie détaillée du système de conduction cardiaque est quelque peu controversée. Il a été suggéré que les cellules du système conducteur proviennent du mésoderme cardiogénique mais, le nœud sinusal pourrait provenir de la crête neurale.

Applications cliniques

Maladies cardio-vasculaires congénitales

LES MALFORMATIONS CARDIO-VASCULAIRES REPRÉSENTENT LE GROUPE LE PLUS ÉTENDU DES TROUBLES CONGÉNITAUX METTANT LA VIE EN DANGER

Les malformations cardio-vasculaires congénitales constituent à peu 20 % de tous les défauts rencontrés chez les enfants nés vivants. Elles surviennent dans 5 à 8 naissances pour 1000 et la fréquence, chez les enfants mort-nés, est probablement encore plus élevée. Des défauts du septum interventriculaire sont les plus communs, même si chaque région du cœur peut être atteinte.

La cause de la plupart des malformations cardio-vasculaires n'est pas bien comprise

Comme les autres malformations, les défauts du cœur résultent probablement d'un trouble au niveau des mécanismes normaux du développement. Ni la cause, ni la pathogénie de la plupart des malformations cardiaques ne sont cependant comprises. Quelques-unes peuvent être associées à des erreurs génétiques spécifiques ou à des tératogènes environnementaux. En gros, 4 % des malformations cardio-vasculaires peuvent être attribuées à des mutations au niveau d'un seul gène, 6 autres %, à des aberrations chromosomiques, comme des trisomies ou des monosomies, et 5 %, à des expositions à des tératogènes spécifiques. Parmi ceux-ci, il y a non seulement des substances comme le lithium, l'acide rétinoïque ou l'alcool, mais aussi des facteurs associés à certaines maladies de la mère, comme le diabète ou la rubéole.

L'étiologie de la plupart des 85 % des anomalies cardio-vasculaires restantes semble être **multifactorielle**, en ce sens qu'elles paraissent provenir d'interactions entre des influences extérieures ou environnementales avec une constellation mal définie de déterminants génétiques individuels. Par conséquent, des sujets peuvent montrer des susceptibilités génétiques très différentes vis-à-vis de l'action d'un tératogène donné. Si, par exemple, deux embryons du même âge sont exposés à la même dose d'un tératogène donné, l'un peut développer des malformations cardiaques sévères alors que l'autre pourrait ne pas être affecté. La base moléculaire de cette variation de susceptibilité pourrait, éventuellement, correspondre à une différence génétique dans le taux auxquels les systèmes enzymatiques des deux embryons détoxiquent le tératogène. Il convient cependant de garder à l'esprit, lorsqu'on interprète de telles observations, qu'une structure embryonnaire (comme le septum interventriculaire) est habituellement réceptive aux tératogènes uniquement pendant des **périodes critiques de sensibilité**, très spécifiques, qui correspondent, ordinairement, aux moments de la différenciation active et de la morphogenèse. Par conséquent, un tératogène potentiel pourrait ne pas avoir d'effet sur le développement d'une structure embryonnaire s'il est administré avant ou après la période critique au cours de laquelle cette structure est sensible à son action.



Fig. 7.22 Acardie. D'une manière surprenante, le développement complet du foetus humain peut se produire en absence de cœur. (Photographie aimablement offerte par le Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio.)

Plusieurs états cardiaques congénitaux sont liés à la mutation d'un seul gène

Sur la base d'études génétiques d'histoires de famille, de nombreuses malformations cardiaques sont reliées à la mutation d'un seul gène. Cependant, de telles mutations spécifiques se sont avérées capables de provoquer uniquement quelques malformations cardiaques, notamment la cardiomyopathie familiale hypertrophique, les troubles du développement de la latéralité et le syndrome congénital avec intervalle QT long.

La **cardiomyopathie familiale hypertrophique (CFH)** est une malformation cardiaque humaine bien étudiée, qui est provoquée par la mutation de plusieurs gènes isolés différents. Cette maladie, décrite pour la première fois de manière définitive en 1958, est une atteinte autosomique dominante, avec un phénotype variable. En Finlande, où les autopsies sont la routine, il a été estimé qu'elle frappe 4 individus sur 100.000. Cette estimation doit toutefois être prudente du fait qu'un grand nombre de porteurs de ce gène sont asymptomatiques.

Le phénotype de CFH comprend un épaississement progressif des parois ventriculaires et du septum interventriculaire, une désorganisation des myofibrilles et la formation de tissu conjonctif lâche. Dans de nombreux cas, ces conditions entraînent de l'arythmie (battement cardiaque irrégulier) et un pompage inefficient, aboutissant à de la défaillance cardiaque et à une mort subite au début de l'âge adulte. La base génétique de la maladie semble être une mutation dans le **gène de la chaîne lourde de la myosine β-cardiaque** du chromosome humain 14. Depuis 1990, plus d'une douzaine de **mutations erronées** de ce gène ont été détectées chez des patients qui présentaient les symptômes de CFH. En outre, les patients ainsi atteints se sont également révélés porteurs de mutations au niveau de gènes encodant des protéines cardiaques contractiles comme la **troponine T** et l' **α-tropomyosine**, suggérant que CFH est une **maladie du sarcomère.**

Un autre spectre de malformations cardiaques humaines, qui comprend des anomalies dans la plicature et la latéralité du cœur, représente une atteinte autosomique récessive caractérisée par des mutations au niveau de la **protéine connexine 43 de la gap junction**. Chez la plupart des individus étudiés et porteurs de cette mutation, il y a substitution de la proline par de la sérine au niveau du résidu amino-acide 364. On pense que cette région de la protéine s'unit au phosphate qui pourrait contrôler le trafic intracellulaire ou la fonction de la connexine 43.

La plupart des 250.000 citoyens américains qui, chaque année, disparaissent subitement meurent d'**arythmies cardiaques.** Une variante de cette affection, le **syndrome congénital du QT long** est caractérisé par l'électrocardiogramme et la mort subite. Il n'est pas surprenant que les altérations génétiques à l'origine de cette affection autosomique dominante impliquent des mutations au niveau des gènes *SCN5A*, *HERG* et *KVLQT1*, qui encodent les **canaux cardiaques à ions.**

La perturbation de n'importe quel processus normal de développement peut produire une malformation

Une erreur dans pratiquement n'importe quelle étape de la formation du cœur, depuis l'élaboration initiale du tube cardiaque primaire (Fig. 7.22) jusqu'au cloisonnement des voies d'évacuation, peut provoquer une malformation. Dans la présente section, nous décrirons quelques-uns des défauts les plus communs qui peuvent survenir au cours de la cardiogenèse.

La malformation, appelée **dextrocardie**, survient lorsque le tube cardiaque primitif s'infléchit vers la droite et non vers la gauche (Fig. 7.23). La plupart des sujets atteints de dextrocardie présentent une inversion de symétrie de beaucoup d'organes, qui est connue sous le nom de **situs inversus** (voir la section des principes expérimentaux du Ch. 9 pour une discussion plus approfondie du situs inversus). Des travaux récents suggèrent que ce situs inversus résulte de l'absence ou du dysfonctionnement d'une seule protéine critique pour l'adoption par le corps, de la bilatéralité correcte. Cette hypothèse a été formulée à la suite d'études réalisées sur des souris homozygotes pour une mutation précise sur le chromosome 12. La moitié des souris ont une inflexion normale alors qu'elle est inversée dans l'autre moitié avec, habituellement, quelques incoordinations entre les viscères. Pareille observation indique probablement que la souris mutante adopte au hasard une bilatéralité correcte ou inverse au cours de l'embryogenèse ou, en d'autres termes, qu'elle manque du facteur nécessaire pour imposer la bilatéralité correcte. Chez l'homme, comme chez la souris mutante, l'inversion de l'anse du tube cardiaque n'est jamais précise ou complète et des erreurs dans l'alignement des cavités donnent souvent des anomalies cardiaques supplémentaires.

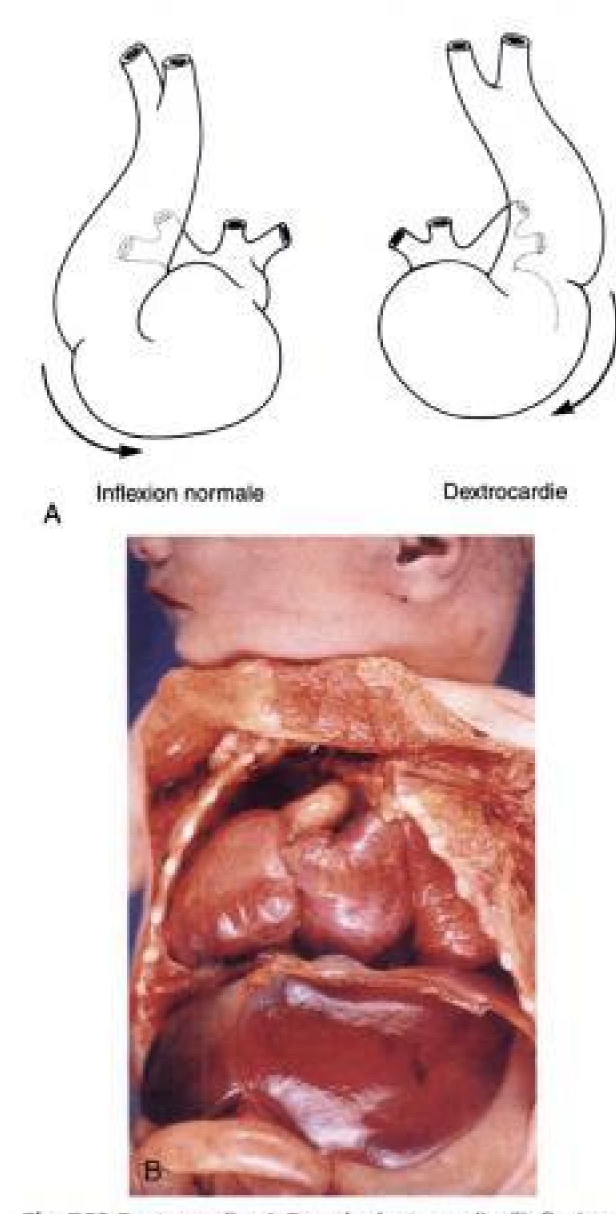


Fig. 7.23 Dextrocardie. *A*, Dans la dextrocardie, l'inflexion du tube cardiaque est à l'inverse de la normale, vers la gauche, aboutissant à la production d'un cœur normal dans sa forme mais en image en miroir de l'habituel. *B*, Enfant avec dextrocardie. (*B*, Photographie aimablement offerte par le Children's Hospital Medical Center Cincinnati, Ohio.)



Fig. 7.24 Cœur d'enfant avec une anomalie du septum atrial. Dans ce cœur, l'ostium secundum et le foramen ovale se chevauchent anormalement et ne peuvent pas, de ce fait, se fermer à la naissance, laissant persister, après celle-ci, le mélange du sang de l'oreillette droite avec celui de l'oreillette gauche. (Photographie aimablement offerte par le Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio.)

Chez environ 6 pour 10.000 enfants nés vivants, le septum secundum est trop court pour recouvrir complètement l'ostium secundum, laissant persister un

défaut atrial septal après que le septum primum et le septum secundum se soient accolés à la naissance (Fig. 7.24). Les forces hémodynamiques responsables de ces **défauts du septum secundum** (voir la section des principes expérimentaux du présent chapitre) sont également à l'origine, chez le nouveau-né, de l'important shunt du sang de l'oreillette gauche vers l'oreillette droite. Les enfants atteints de cette anomalie sont généralement asymptomatiques mais la persistance accrue du flux de sang dans l'oreillette droite peut conduire à la dilatation du ventricule droit et du tronc pulmonaire aboutissant, plus tard dans la vie, à une défaillance cardiaque. Des défauts du septum atrial peuvent, aujourd'hui, être détectés dans l'enfance, par échocardiographie, et bénéficier d'un traitement chirurgical (voir Ch. 15 pour une discussion à propos de l'échocardiographie). Une anomalie du septum atrial est associée à presque toutes les aberrations des chromosomes, sexuels ou autosomiques, et accompagne communément plusieurs formes de trisomies partielles ou complètes, y compris la trisomie 21 (syndrome de Down).

Un **défaut du septum atrio-ventriculaire (anomalie du bourrelet endocardique)** provient de l'absence de fusion des bourrelets endocardiques supérieur et inférieur. Cette anomalie est l'une des malformations les plus communes, sinon la plus fréquente, dans le syndrome de Down. L'absence de fusion des bourrelets endocardiques supérieur et inférieur peut être à l'origine d'une variété d'anomalies secondaires, notamment la fermeture incomplète du septum primum ou septum interventriculaire et la malformation des valves atrio-ventriculaires. Une conséquence physiologique de ce défaut est la persistance, après la naissance, du shunt de gauche à droite sur la circulation du sang et dont l'amplitude est liée à la gravité du défaut. **La défaillance congestive du cœur** pendant l'enfance n'est pas rare en cas d'anomalie sévère ; mais les sujets chez qui seul l'ostium primum est ouvert peuvent être asymptomatiques. Le traitement chirurgical du défaut du septum atrial, d'une malformation de la valve mitrale ou de l'absence de septum interventriculaire est possible.

Dans la malformation du **ventricule gauche à deux issues**, l'aorte et le tronc pulmonaire sont tous les deux reliés au ventricule gauche. Le ventricule droit est hypoplasique, parce que dépourvu de voie d'évacuation, alors que le ventricule gauche s'étend et devient prédominant. La pathogénie de ce défaut n'est pas bien comprise ; il s'agit le plus probablement de l'une ou l'autre erreur dans le remaniement du conotronc qui empêche l'alignement normal de la moitié droite du conduit d'évacuation avec le ventricule droit.

Les **défauts du septum ventriculaire** représentent les malformations cardiaques les plus fréquentes, avec 25 % de toutes les anomalies cardiaques recensées chez les enfants nés vivants et avec un taux de 12 pour 10.000 naissances en tant que trouble isolé. La prédominance de ce trouble semble être en augmentation mais cette statistique pourrait aussi refléter simplement les résultats de meilleures méthodes de diagnostic. Un défaut du septum ventriculaire peut résulter de plusieurs causes : (1) déficience du développement de la partie proximale des bourrelets aortico-pulmonaires, (2) absence de fusion du septum musculaire ventriculaire avec le septum membraneux, (3) absence de fusion des bourrelets endocardiques supérieur et inférieur (défaut du septum atrio-ventriculaire) et (4) perforation exagérée du septum musculaire interventriculaire au cours du développement (Fig. 7.25). Quelle que soit l'origine de cette anomalie, sa conséquence la plus sérieuse est un important shunt de gauche à droite, menant à l'hypertension pulmonaire après la naissance. La correction chirurgicale de ce défaut, chez l'enfant, a pour effet de normaliser la pression pulmonaire et de rendre au cœur ses dimensions normales.

Les **anomalies des valves tricuspide et mitrale** proviennent d'erreurs dans le processus par lequel les cuspides, les cordages tendineux et les muscles papillaires sont sculptés dans la paroi ventriculaire. Les bourrelets endocardiques ne semblent pas directement impliqués dans cette pathogénie, pas plus qu'ils ne le sont dans la formation des valves normales. La pathogénie de l'**atrésie** valvulaire, dans laquelle le passage est entièrement fermé, n'est pas compris. Dans un type d'anomalie de la valve tricuspide, la **maladie d'Ebstein**, la valve est déplacée vers le bas, dans le ventricule droit, et les cuspides ont une forme anormale, ballonnée. Le dysfonctionnement valvulaire permet la régurgitation du sang dans l'oreillette droite et bloque également l'accès au tronc pulmonaire. Il en résulte que le sang de l'oreillette droite est envoyé vers l'oreillette gauche, à travers un foramen ovale resté perméable. En outre, l'essentiel du sang qui atteint les artères pulmonaires arrive par un chemin qui emprunte le ventricule gauche, l'aorte et le canal artériel qui a persisté. (Le canal artériel est une communication entre l'aorte et le tronc pulmonaire qui, normalement, se ferme rapidement après la naissance ; voir Ch. 8.) La distribution inégale du sang entre les ventricules a pour effet de dilater le ventricule gauche et de rendre le ventricule droit hypoplasique. L'atrésie de la valve tricuspide a le même effet sur la taille ventriculaire. Les deux conditions tendent à provoquer de la **cyanose** (oxygénation insuffisante du sang) du nouveau-né. Dans les deux cas, une correction chirurgicale est possible.



Fig. 7.25 Défaut caractéristique du septum interventriculaire chez un foetus de souris atteint de trisomie 12. Dans ce cœur, l'absence de fusion du septum ventriculaire membraneux avec le bord supérieur du septum musculaire est à l'origine d'une communication interventriculaire. (De Pexieder T. 1978. Development of the outflow tract of the embryonic heart. Birth Defects XIV :29.)

Plusieurs malformations de la voie d'évacuation peuvent résulter d'erreurs dans le cloisonnement du conotronc. De telles erreurs peuvent, à leur tour, provenir d'une migration anormale de la crête neurale (voir la section des principes expérimentaux de ce chapitre). Dans environ 1 cas sur 10.000 enfants nés vivants, les septa du conotronc ne se forment pas du tout, donnant lieu à la **persistance du tronc artériel** (Fig. 7.26*A*). Cette malformation entraine inévitablement un défaut du septum ventriculaire. Il en résulte que le sang issu des deux côtés du cœur se mélange dans le conduit commun d'évacuation et que le corps et les poumons reçoivent du sang partiellement désoxygéné. Non traités, les enfants meurent habituellement au cours des deux premières années. Une correction chirurgicale est possible mais difficile ; elle implique la réparation du défaut septal ventriculaire et la pose d'une valve prothétique entre le ventricule droit et les artères pulmonaires.

Chez environ 5 enfants sur 10.000 nés vivants, les septa du conotronc se développent mais ne présentent pas leur disposition habituelle en spirale (voir Fig. 7.26*B*, *C*). De ce fait, il y a **transposition des gros vaisseaux**, le ventricule gauche s'ouvre dans la circulation pulmonaire et le ventricule droit, dans la circulation systémique. Une telle situation n'est pas immédiatement fatale du fait que le sang systémique désoxygéné et celui, oxygéné, de la circulation pulmonaire peuvent se mélanger au niveau du foramen ovale ouvert ou du canal artériel. Il s'agit néanmoins de la principale cause de mort, par malformation cardiaque cyanogène, avant l'âge d'un an.

La tétralogie de Fallot constitue un groupe de malformations cardiaques qui se mettent en place par une pathogénie en cascade

De nombreuses anomalies cardiaques se produisent plus fréquemment en groupe que séparément. Dans certains cas, de telles associations d'anomalies constituent réellement les composants d'une même malformation — en ce sens que le défaut du septum ventriculaire est une conséquence nécessaire de la persistance du tronc artériel. Dans d'autres cas, une malformation cardiaque primaire déclenche une cascade de conséquences qui mènent à d'autres malformations. Un exemple est fourni par la pathogénie de la **tétralogie de Fallot**, un syndrome décrit initialement par Sténon au Dannemark, en 1673, et sous le nom de la *maladie bleue* par Étienne-Louis Arthur Fallot, en 1888 (Fig. 7.27). Les quatre malformations classiques de ce syndrome sont (1) une **sténose pulmonaire**, (2) un **défaut du septum ventriculaire**, (3) un déplacement vers la droite de l'aorte (parfois appelée **aorte à cheval**) et (4) une **hypertrophie du ventricule**

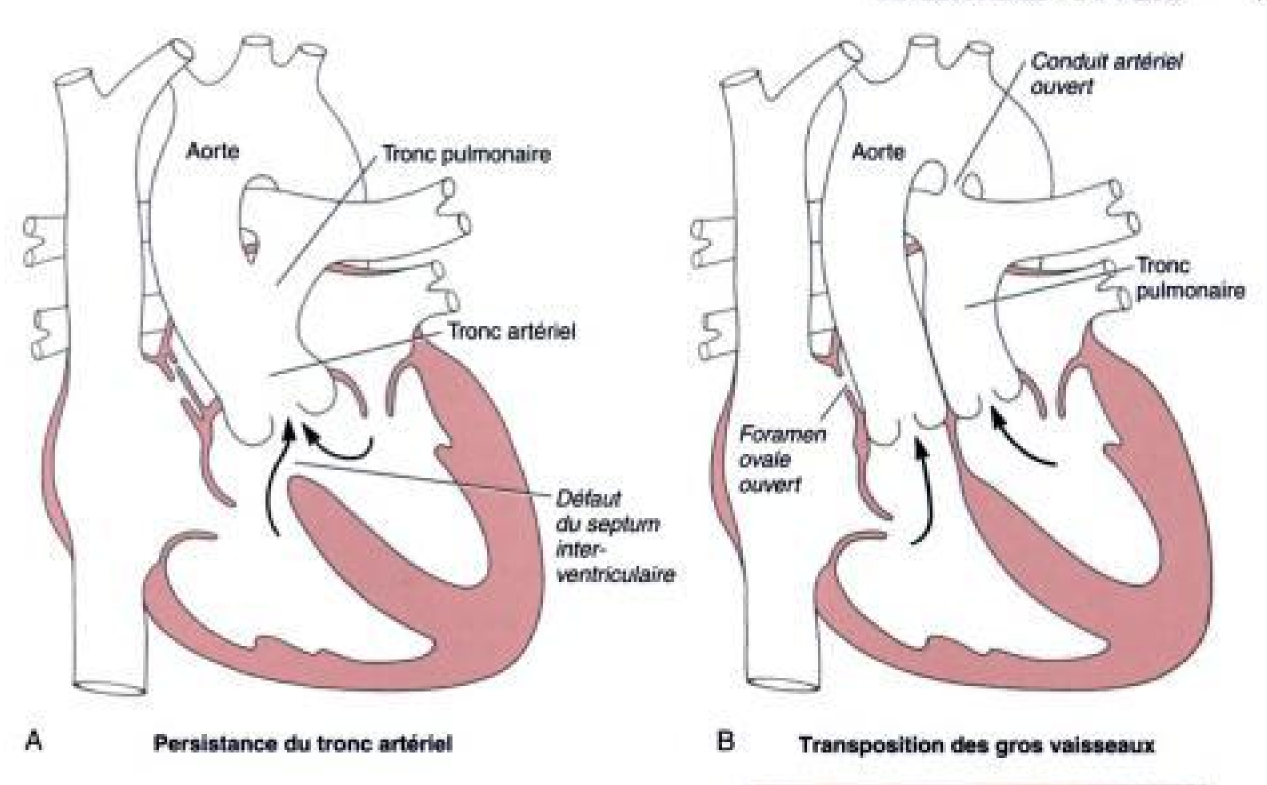
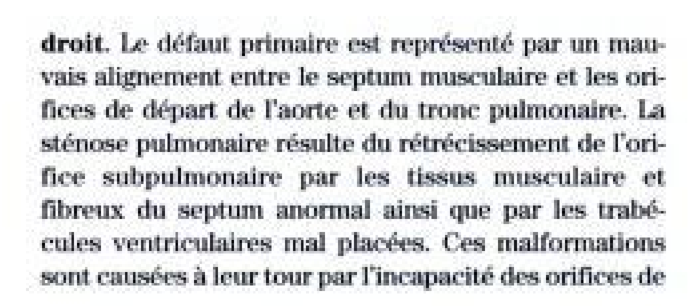




Fig. 7.26 *A*, Persistance du tronc artériel. La séparation incomplète des voies de sortie aortique et pulmonaire peut accompagner un défaut du septum ventriculaire lorsque les septa droit et gauche du cône et du tronc ne se forment pas. *B, C*, Transposition des grosses artères du fait que les septa du cône et du tronc n'affectent pas un trajet en spirale lorsqu'ils séparent les voies aortique et pulmonaire. (*C*, aimablement offerte par le Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio.)


droit. Le défaut primaire est représenté par un mauvais alignement entre le septum musculaire et les orifices de départ de l'aorte et du tronc pulmonaire. La sténose pulmonaire résulte du rétrécissement de l'orifice subpulmonaire par les tissus musculaire et fibreux du septum anormal ainsi que par les trabécules ventriculaires mal placées. Ces malformations sont causées à leur tour par l'incapacité des orifices de l'aorte et du tronc pulmonaire à s'aligner correctement avec les régions d'émergence des deux ventricules. Le mauvais alignement de l'issue du septum interfère également avec la fusion normale des septa ventriculaires, musculaire et membraneux, aboutissant à l'interruption de ceux-ci. Il contribue en outre au déplacement vers la droite de l'aorte à cheval et au développement d'une cinquième anomalie caractéristique,

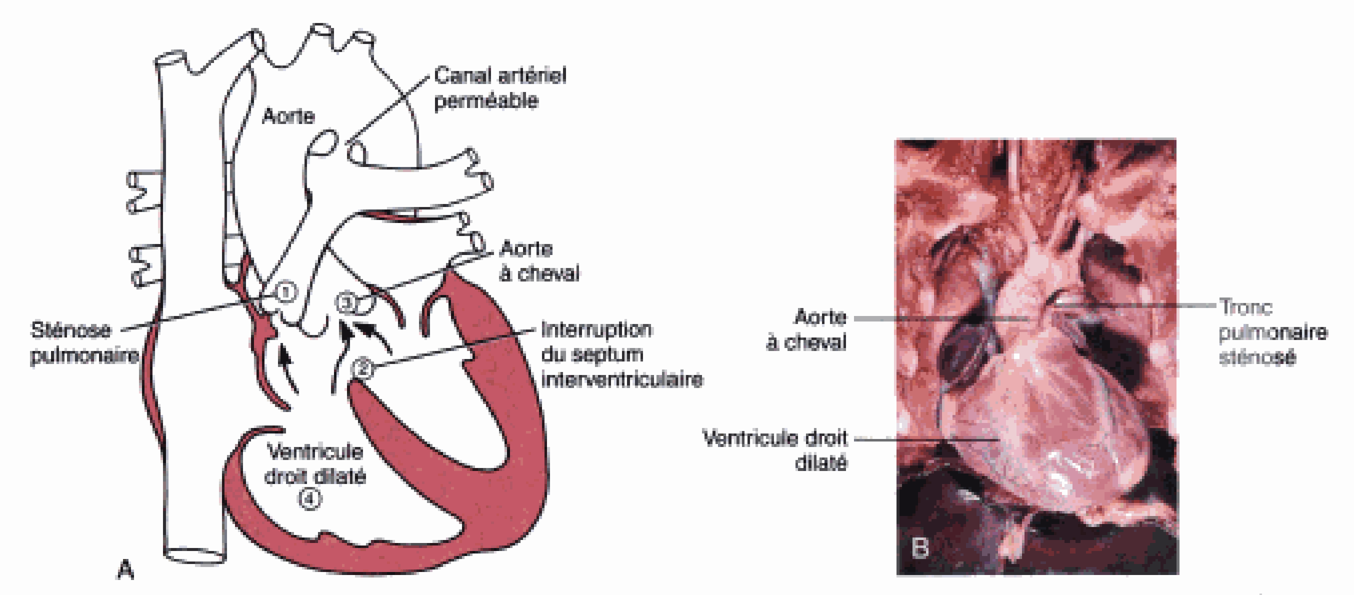


Fig. 7.27 Tétralogie de Fallot. *A*, Classiquement, la tétralogie de Fallot est caractérisée par (1) une sténose (rétrécissement) du tronc pulmonaire, (2) une interruption du septum ventriculaire, (3) une aorte à cheval et (4) une dilatation du ventricule droit. Un canal artériel perméable est toutefois également présent. *B*, La dilatation du ventricule droit et l'aorte à cheval sont évidentes dans ce cas de tétralogie de Fallot. (*B*, aimablement fournie par le Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio.)

l'**origine anormale d'une partie de la valve mitrale à partir du ventricule droit**. Tous ces défauts concourent à l'élévation de la pression sanguine dans le ventricule droit et à l'hypertrophie progressive de celui-ci. La tétralogie de Fallot est la malformation cardiaque congénitale cyanogène la plus fréquente, survenant à peu près 10 fois pour 10.000 enfants nés vivants. Cet état peut bénéficier d'une cure chirurgicale par suppression de l'obstruction sur le tronc pulmonaire et par correction de l'insuffisance du septum ventriculaire. Il faut cependant éviter la **section complète de la branche droite**, qui peut conduire à la mort par trouble du rythme ventriculaire.

Les forces hémodynamiques sont importantes dans la morphogenèse de plusieurs régions du cœur

Il semble évident que la pression intracardiaque du sang est importante dans le développement du cœur et que des troubles dans les relations entre les pressions dans les différentes cavités et leurs voies d'évacuation soient à l'origine de malformations. De tels troubles peuvent être induits par plusieurs types de défauts primaires — par compliance anormale ou déformabilité des parois atriale, ventriculaire ou des voies d'évacuation ou par dilatation anormale ou sténose du conduit veineux ou du conduit artériel (voir Ch. 8).

Si le shunt normal du sang de l'oreillette droite vers l'oreillette gauche, au cours de la gestation, est réduit, le côté gauche du cœur sera sous-développé ; le syndrome est connu sous le nom de **cœur gauche hypoplasique**. L'hypoplasie peut affecter l'oreillette, le ventricule, la valvule mitrale et l'aorte. Habituellement, ce syndrome a une origine multifactorielle bien qu'il puisse être hérité sous forme d'une atteinte autosomique récessive et être associé à la phénylcétonurie. Alternativement, un shunt trop perméable peut entraîner un défaut au niveau du septum secundum, avec foramen ovale trop large et érosion des structures septales. Comme noté plus haut, un afflux trop abondant de sang du côté gauche du cœur peut interférer dans la croissance normale des septa du conotronc et empêcher la fermeture normale du septum ventriculaire membraneux.

Le rôle de l'hémodynamique dans la morphogenèse du cœur a été étudié expérimentalement chez des animaux. Par exemple, la constriction ou l'obstruction des arcs aortiques provoque des défauts au niveau du septum ventriculaire membraneux alors que l'obstruction

expérimentale du canal atrio-ventriculaire est suivie d'une hypoplasie du cœur gauche.

Des erreurs dans la mort cellulaire programmée peuvent conduire à plusieurs anomalies

Un certain nombre de phénomènes de remaniement du cœur impliquent une **mort cellulaire programmée (apoptose)**, un processus par lequel des zones de nécrose bien définies et appelées **foyers de mort cellulaire**, apparaissent à des moments et en des endroits précis avec, pour conséquence, un remodelage des structures existantes. Il semble que le moment et l'endroit où se situent ces foyers soient sous contrôle génétique.

Dans le cœur, la mort cellulaire programmée paraît jouer un rôle (1) dans la fusion des tubes endocardiques pour donner un tube cardiaque primitif unique, (2) dans l'effacement de la limite bulbo-ventriculaire et dans le remaniement du conotronc, (3) dans le remaniement du septum musculaire ventriculaire, (4) dans la fusion des bourrelets endocardiques supérieur et inférieur, (5) dans la sculpture des valves atrio-ventriculaires, (6) dans le remaniement des bourrelets aortico-pulmonaires au cours du développement des voies d'évacuation et (7) dans le modelage des valves semi-lunaires.

L'exposition aux tératogènes aussi bien que des conditions hémodynamiques altérées ont été impliquées dans le développement de foyers anormaux de mort cellulaire. Ceux-ci peuvent jouer un rôle dans le remaniement anormal des bourrelets aortico-pulmonaires, dans les malformations qui en résultent au niveau des voies d'évacuation, dans le développement incorrect de la valve tricuspide de la maladie d'Ebstein et dans l'érosion excessive du septum musculaire ventriculaire menant à la communication interventriculaire.

Principes expérimentaux

Mécanismes moléculaires du développement cardiaque et pathogénie

En fin de compte, la compréhension du développement normal ou anormal du cœur humain requiert des connaissances des **processus morphogénétiques, cellulaires** et **moléculaires,** qui sous-tendent la formation du mésoderme cardiogénique au moment de la gastrulation et la différenciation régionale, la plicature ainsi que le cloisonnement du cœur en formation. Du fait de la paucité des spécimens humains, l'essentiel de notre savoir sur les premiers stades de la morphogenèse du cœur provient d'études réalisées sur des embryons de poulet ou de souris. En clair, il convient de prendre bien soin avant d'appliquer ces informations recueillies au cœur humain. Dans d'autres cas, toutefois, des inférences à propos des mécanismes normaux peuvent être tirées des manifestations cliniques des malformations humaines. Cette approche est souvent productive mais, a également conduit à des interprétations erronées. Malgré ces difficultés cependant, de nouvelles approches génétiques, utilisant des animaux d'expérience, ont rapidement étendu notre savoir sur le développement du cœur et ont fourni une base pour l'extension de quelques-unes de ces informations à l'homme. Trois problèmes particuliers ont été au centre d'une recherche active : (1) la spécification crânio-caudale des régions intrinsèques du cœur ; (2) les modèles transgéniques du développement cardiaque et des malformations et (3) le rôle des cellules de la crête neurale dans le cloisonnement des ventricules et de leurs voies d'évacuation.

Les sous-régions du cœur sont spécifiées très tôt dans le développement mais les mécanismes régulateurs du développement demeurent énigmatiques

La chaîne lourde de myosine atriale **AMHC1** est exprimée sélectivement dans les cellules atriales du cœur d'embryon de poulet. En effet, la restriction de l'expression de ce facteur se produit dès que commence la différenciation du cœur parce que la technique d'hybridation in situ montre que l'ARNm encodant cette protéine ne s'observe que dans l'extrémité caudale du tube cardiaque (Fig. 7.28*A*). À la suite de la formation des cavités du cœur primitif, l'expression de AMHC1 est réduite à l'oreillette primitive

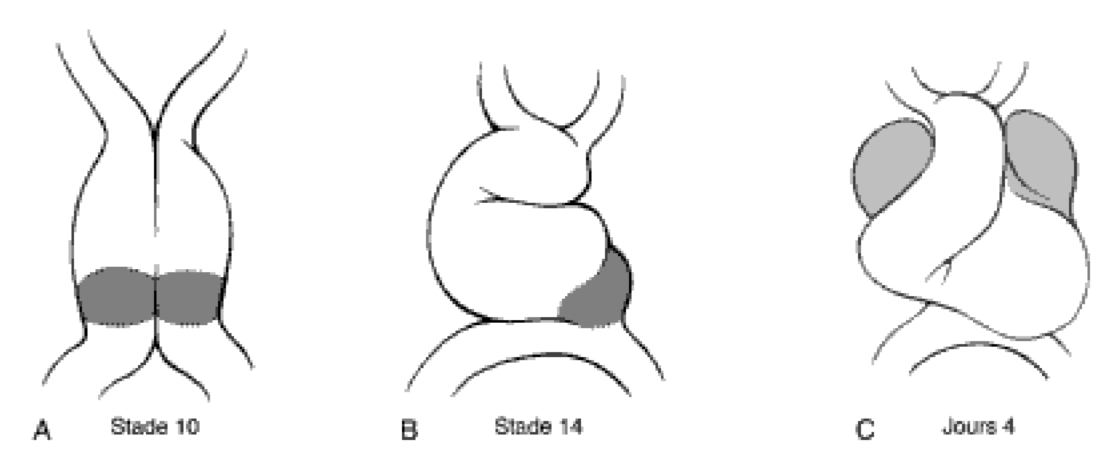


Fig. 7.28 Expression spécifique de la chaine lourde de la myosine atriale (AMHC1) dans le cœur d'oiseau en formation. *A*, Lorsque le tube cardiaque se forme (stade 10), l'ARNm de AMHC1 est exprimé uniquement à sa partie caudale (région colorée). *B*, Lorsque les cavités atriales se différencient (stade 14) et que le tube cardiaque s'infléchit, l'expression de ARNm de AMHC1 reste confinée à la région de l'atrium primitif. *C*, Au jour 4, celui-ci donne les auricules où l'expression est maintenue. (Dessin de Yutzey KE, Rhee JT, Bader D. 1994. Expression of the atrial-specific myosin heavy chain AMHC1 and the establishment of anteroposterior polarity in the developing chicken heart. Development 120 : 871.)

(voir Fig. 7.28*B*). Au contraire, une autre chaine lourde de la myosine **VMHC1** (ventricular myosin heavy chain) est exprimée dans tout le mésoderme cardiogénique en voie de différenciation. Son expression finale se limite toutefois aux seuls ventricules présomptifs du cœur en formation. La restriction précoce d'un gène régulateur d'une chaîne légère de myosine, spécifique de l'oreillette (*Mlc-2a*) et une isoforme spécifique du ventricule (*Mlc-2v*) a également été démontrée chez la souris.

Cependant, des études ont établi que l'application d'un excès d'**acide rétinoïque** à des cœurs d'embryons de poulet entraine l'« atrialisation » ou la « caudalisation » du tube cardiaque primitif, comme indiqué par l'expression ubiquitaire de AMHC1, tout au long du tube cardiaque primitif traité à l'acide rétinoïque. L'expression du gène atrial, chez la souris, est étendu, de manière similaire, à tout le cœur, après traitement à l'acide rétinoïque in utero. Un mécanisme potentiel pour la localisation du signal à cet acide chez les embryons est l'expression réduite du rétinaldéhyde déshydrogénase-2 (RALDH-2), un enzyme limitant dans la biosynthèse de l'acide rétinoïque. La restriction de l'expression de cet enzyme à la région postérieure du cœur est associée à l'expression du gène atrial, aussi bien chez les embryons de poulet que de souris. Ces résultats impliquent la vitamine A dans la régulation du développement du myocarde.

Plusieurs facteurs de transcription ont été identifiés dans les cœurs en croissance de souris et de poulet et qui jouent un rôle pivot dans la morphogenèse cardiaque. Par exemple, la paire de gènes homéobox *Prx-1* et *Prx-2* sont spécifiquement exprimés dans le cœur et dans le cerveau antérieur, dès le stade de gastrulation. Plus tard, *Prx-1* est localisé dans les bourrelets endocardiques et dans les valves du cœur alors que *Prx-2* se trouve dans le septum musculaire ventriculaire et dans le conduit artériel. *Nkx-2.3* et *Nkx-2.5*, sont, chez les vertébrés, les homologues du gène homéobox **tinman** de la *Drosophile*, qui est requis pour la formation du cœur chez cette mouche. *Nkx-2.5* est apparemment le premier induit dans l'ébauche primitive du cœur de poulet par l'endoderme crânial. Un homologue humain de ce gène a également été cartographié au niveau du chromosome 5q34 et des mutations *NKX-2.5* ont été associées à une maladie cardiaque congénitale humaine. *NKX-2.5* est proche d'un autre gène homéobox, ***MSX2***, qui est exprimé par les cellules du système conducteur du cœur en croissance. Irx4, une homoprotéine Iroquois, et Tbx5, membre de la famille T, ont été associés à la détermination respective du lignage ventriculaire et atrial. Des mutations *TBX5* ont été identifiées dans les familles avec un syndrome de Holt-Oram, qui présente des malformations des cavités cardiaques. Des facteurs de transcription en aval, qui agissent plus tard au cours de la différenciation du myocarde comprennent **MEF-2C** et **GATA4**, qui sont nécessaires au développement du

cœur, même avant la formation de l'anse. Ces facteurs peuvent différer de ceux exprimés dans les muscles striés ou dans les muscles lisses.

Des modèles de souris transgéniques peuvent imiter les malformations cardiaques congénitales de l'homme ou révéler les fonctions des facteurs régulateurs dans le développement du cœur

Des souris transgéniques **mutantes** pour les gènes spécifiques de l'expression des protéines, avec perte partielle ou totale (**knock-out**) de la fonction ou **expression en excès** de celle-ci sont maintenant couramment utilisées pour l'étude des gènes régulateurs spécifiques du cœur. Par exemple, la souris transgénique qui exprime une forme mutante de la **chaîne lourde de la myosine** développe un phénotype similaire à celui observé chez l'homme, dans la myopathie familiale hypertrophique. Étant donné que l'expression de ce gène mutant est plus faible que celle du gène sauvage correspondant, sa capacité à interférer dans le développement normal du cœur a été expliqué par son comportement possible comme **mutation dominante négative** (voir Ch. 6, dominance négative du récepteur FGF dans le développement du poumon). La forme mutante de MHC1 peut interagir avec la forme sauvage dans le sarcomère, perturbant ainsi sa fonction normale.

De même, on a créé des souris transgéniques qui expriment l'**oncogène *ras***, dans le développement des ventricules. Ces animaux présentent également un phénotype similaire à celui de la cardiomyopahie hypertrophique familiale, suggérant l'existence d'une voie *ras* dépendante, dans l'étiologie de cette affection.

Des knock-out transgéniques de la **connexine 43**, protéine de la gap junction, donnent des souris viables pendant la gestation mais qui meurent à la naissance. Malgré la large distribution de la connexine 43, ceux porteurs du knock-out sont virtuellement normaux à l'exception du gonflement et du blocage de la voie d'évacuation du ventricule droit. Ceci suggère que le manque de connexine 43 peut être compensé par d'autres protéines de cette jonction dans beaucoup de tissus mais qu'elle est indispensable à la morphogenèse normale du cœur.

Les knock-out du gène *Rxr-α* (**retinoic x récepteur alpha**) sont suivis d'un développement d'un phénotype atrial des ventricules. L'hybridation in situ montre que les régions crâniales du tube cardiaque primitif, normalement destiné à se différencier en tissu ventriculaire, exprime l'isoforme spécifique de l'oreillette de la chaîne légère 2 de la myosine. De plus, les parois de ces ventricules présomptifs ne s'épaississent jamais, supportant une nouvelle fois l'hypothèse que l'acide rétinoïque joue un rôle direct dans la différenciation du myocarde ventriculaire sous sa forme la plus primitive, l'atriale.

Enfin, les souris transgéniques homozygotes pour une forme mutante du gène ***Sox-4*** meurent de défaillance cardiaque in utero. Des défauts des valves semi-lunaires ont été imputés à l'incapacité de fusionner des septa du conotronc, ce qui a aussi pour conséquence de troubler la formation du septum aortico-pulmonaire. Par conséquent, le phénotype de ce knock-out est similaire à celui de la **persistance du tronc artériel**, chez l'homme. On notera cependant que cet état, chez l'homme, est souvent la conséquence d'une défaillance de la migration et de l'invasion des cellules de la crête neurale, qui contribuent directement à la formation des septa du conotronc (voir plus loin). Au contraire, dans les knock-out du gène *Sox-4*, il semble que les septa existants soient incapables de fusionner ou que les cellules de la crête neurale ne sont pas correctement induites à se différencier.

La crête neurale contribue à la formation du septum du conotronc

Il est maintenant évident que des constituants critiques du septum du conotronc, proviennent de la crête neurale d'une région spécifique du futur myélencéphale (Fig. 7.29). Les expériences de marquages cellulaires tout autant que le plus récent système des chimères caille-poulet (discuté dans la section des principes expérimentaux du Ch. 5) ont montré que ces cellules cardiaques de la crête neurale se différencient comme **cellules ectomésenchymateuses** (cellules mésenchymateuses dérivées de l'ectoderme de la crête neurale) et qu'elles envahissent les bourrelets du conotronc après avoir migré par les arcs pharyngiens 3, 4 et 6. En plus de leur contribution à la constitution du tissu fibreux et du muscle lisse de ces septa, elles forment également les neurones postganglionnaires parasympathiques du cœur (les ganglions cardiaques).

Le rôle de la crête neurale cardiaque dans le cloisonnement normal et pathologique des voies d'évacuation du cœur a été confirmé par des expériences de résection. Si la crête neurale cardiaque est supprimée chez un animal avant que ne débute la migration, les

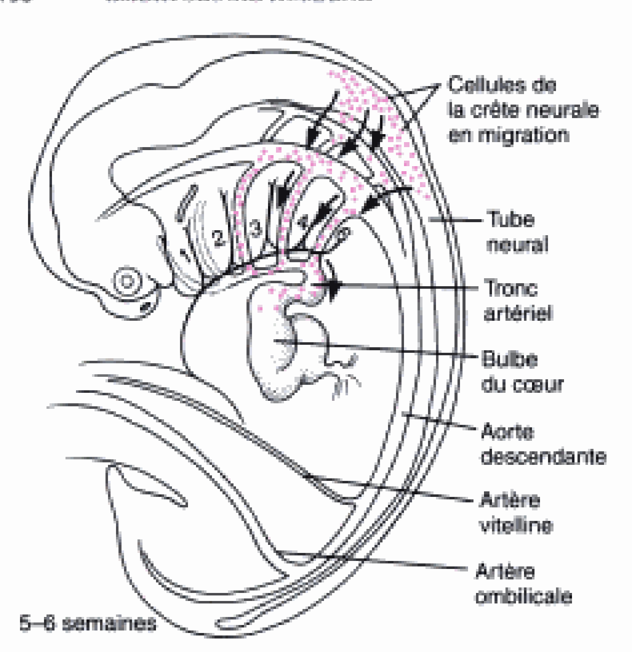


Fig. 7.29 Formation des septa aortico-pulmonaires (troncoconaux) à partir des cellules de la crête neurale. Ces cellules migrent à partir du cerveau postérieur, à travers les arcs pharyngiens 4 et 6, pour envahir le tronc artériel et constituer les septa aortico-pulmonaires (troncoconaux). (Modifié d'après Kirby ML. 1988. Role of extracardiac factors in heart development. Experientia 44 : 944.)

septa du conotronc ne se forment pas du tout et le sang s'échappe des deux ventricules par un tronc artériel persistant. L'ablation d'une partie ou de toute la crête neurale cardiaque peut également être à l'origine d'autres anomalies comme la dextroposition de l'aorte, la sténose de la valve tricuspide, l'hypoplasie du quatrième arc aortique, des défauts du septum ventriculaire en rapport avec l'absence ou l'hypoplasie des bourrelets du conotronc et la tétralogie de Fallot. Un autre fait plaidant en faveur d'une altération de la migration de la crête neurale est l'association fréquente de ces anomalies cardiaques avec des défauts des arcs pharyngiens à travers lesquels ces cellules doivent normalement migrer. Les syndromes CHARGE (*c*olobome de l'oeil, anomalie du cœur [*h* de heart], *a*trésie choanale, *r*etard mental et anomalies *g*énitales et auriculaires [*e* de ear]), CATCH-22 (malformations *c*ardiaques, *a*nomalies faciales, hypoplasie *t*hyroïdienne, fente palatine [*c* de cleft] *h*ypocalcémie, et une délétion variable du chromosome 22q11) et de DiGeorge sont des exemples de ce type d'association (voir la section des applications cliniques du Ch. 12).

L'acide rétinoïque, les gènes *Hox*, *Nf-1* et *Pax-3* sont impliqués dans la régulation de la différenciation et dans la migration des cellules de la crête neurale cardiaque

Comme envisagé plus haut, l'ablation de la crête neurale associée aux arcs pharyngiens 3 à 6 entraîne des anomalies cardiaques, caractérisés par des défauts dans les voies d'évacuation et du cloisonnement ventriculaire. Le rôle des gènes ***Hox*** dans la régulation, la migration et la différenciation des cellules de la crête neurale cardiaque est implicite dans le spectre d'anomalies crânio-faciales et cardiaques propres au syndrome de DiGeorge. Cependant, des animaux transgéniques avec mutations nulles des gènes *Hox* exprimés dans les régions de la tête et du cou (par ex., *Hoxa-3*) présentent les anomalies crânio-faciales attendues mais ont des cœurs normaux. Néanmoins, il y a toujours raison de penser que l'expression du gène *Hox* est pertinente dans le développement de la crête neurale cardiaque. Les animaux avec knock-out du **récepteur double à l'acide rétinoïque**, par exemple, ont des défauts intrinsèques du myocarde analogues à ceux décrits dans les knock-out *RXR-α* (voir ci-dessus) mais ont également des anomalies du développement similaires à celles produites par la résection de la crête neurale, telles la persistance du canal artériel, la transposition des gros vaisseaux et le ventricule droit à double issue. Par conséquent, bien que ces résultats soient indirects, la sensibilité documentée de l'expression du gène *Hox* à l'acide rétinoïque (voir les Ch. 4 et 12) implique ces gènes régulateurs dans le développement de la crête neurale cardiaque.

L'homéodomaine pair du facteur de transcription *Pax-3* a également été impliqué dans la régulation de la crête neurale cardiaque. Rappelons que la souris Splotch, caractérisée par une mutation de *Pax-3*, décrite dans le chapitre 4, présente des défauts des cellules de la crête neurale. Il a également été établi que ces souris ont un tronc artériel persistant et un défaut du septum ventriculaire. En outre, l'interruption transgénique du **gène *NF-1* de la neurofibromatose** produit également des troubles cardiaques consécutifs à l'altération de la crête neurale cardiaque. De manière intéressante, ce gène possède une séquence capable de s'unir au facteur de transcription *Pax-3*.

La dissection détaillée de la cascade épigénétique contrôlant la morphogenèse cardiaque est maintenant à l'horizon

Lorsque la première édition de ce livre a été écrite, pratiquement rien n'était connu à propos de la régulation moléculaire du développement cardiaque ou de la base moléculaire de la maladie cardiaque. De toute évidence, ce vide dans la biologie du développement est en voie de se remplir rapidement. Parmi les plus grands challenges proposés aux chercheurs travaillant dans ce domaine excitant et rapidement changeant qui concerne les facteurs régulateurs impliqués dans les mécanismes qui contrôlent le développement de la boucle cardiaque, le cloisonnement des cavités, la différenciation des valves et de la fonction myocardique et décrire avec suffisamment de détails les séquences épigénétiques qui pourraient aider à modifier les perspectives thérapeutiques de la maladie cardiaque humaine. Il y a beaucoup de raisons d'être optimiste de voir ces challenges rencontrés avec succès.

LECTURES CONSEILLÉES

Embryologie descriptive

Anderson RH, Becker AE, Tranum-Jensen J, Janse MJ. 1981. Anatomico-electrophysiological correlations in the conduction system — a review. Br Heart J 45 : 67

Anderson RH, Wilkinson JL, Becker AE. 1978. The bulbus cordis — a misunderstood region of the developing human heart : its significance to the classification of congenital cardiac malformations. Birth Defects XIV : 1

Arguello C, Alanis J, Valenzuela B. 1988. The early development of the atrioventricular node and bundle of His in the embryonic chicken heart. An electrophysiological and morphological study. Development 102 : 623

Baldwin HS, Solursh M. 1989. Degradation of hyaluronic acid does not prevent looping of the mammalian heart in situ. Dev Biol 136 : 555

Bartelings MM, Gittenberger-de Groot AC. 1989. the outflow tract of the heart — embryologic and morphologic correlations. Int J Cardiol 22 : 289

Cooper MH, O'Rahilly R. 1971. The human heart at seven postovulatory weeks. Acta Anat 79 : 280

De Haan RL. 1965. Morphogenesis of the vertebrate heart. p. 377. *In* De Haan RL, Ursprung H, (eds) : Organogenesis. Holt Rinehart and Winston, New York

Dieterlen-Lieve F, Pardanaud L, Yassine F, Cormier F. 1988. Early haematopoietic stem cells in the avian embryo. J Cell Sci Suppl 10 : 29

Gorza L, Schiaffino S, Vitadello M. 1988. Heart conduction system : a neural crest derivative ? Brain Res 457 : 360

Harvey RP, Rosenthal N. 1999. Heart Development. Academic Press, San Diego.

Hay DA. 1978. Development and fusion of the endocardial cushions. Birth Defects XIV : 69

Hirota A, Kamino K, Komuro H, Sakai T. 1987. Mapping of early development of electrical activity in the embryonic chick heart using multiple-site optical recording. J Physiol 383 : 711

Hiruma T, Hirakow R. 1989. Epicardial formation in embryonic chick heart : computer-aided reconstruction, scanning, and transmission electron microscopy studies. Am J Anat 184 : 129

Kirby ML. 1988. Role of extracardiac factors in heart development. Experientia 44 : 944

Linask KK, Lash JW. 1986. Precardiac cell migration : fibronectin localization at the mesoderm-endoderm interface during directional movement. Dev Biol 114 : 87

Manaseck FJ. 1969. Embryonic development of the heart. II. Formation of the epicardium. J Embryol Exp Morphol 22 : 333

Manaseck FJ. 1972. Early cardiac morphogenesis is independent of function. Dev Biol 27 : 584

Maron BJ, Hutchins GM. 1974. The development of the semilunar valves in the human heart. Am J Pathol 74 : 331

Netter FH. 1969. Heart. p. 112. *In* Yonkman FF (ed) : The CIBA Collection of Medical Illustrations. Vol. 5 CIBA, New York

O'Rahilly R. 1971. The timing and sequence of events in human cardiogenesis. Acta Anat 79 : 70

Pexieder T. 1978. Development of the outflow tract of the embryonic heart. Birth Defects XIV : 29

Pexieder T, Janecek P. 1984. Organogenesis of the human embryonic and early fetal heart as studied by microdissection and SEM. p. 401. *In* Nora JJ, Takao A (eds) : Congenital Heart Disease : Causes and Processes. Futura Publishing Co, Mount Kisko, NY

Satin J, Fujii S, De Haan RL. 1988. Development of the cardiac beat rate in early chick embryos is regulated by regional cues. Dev Biol 129 : 103

Shimada Y, Ho E, Toyota N. 1981. Epicardial covering over myocardial wall in the chicken embryo as seen with scanning electron microscope. Scanning Microsc 11 : 275

Steding G, Seidl W. 1984. Cardiac septation in normal development. p. 481. *In* Nora JJ, Takao A (eds) : Congenital Heart Disease : Causes and Processes. Futura Pubishing Co, Mount Kisko, NY

Teal SI, Moore W, Hutchins GM. 1986. Development of aortic and mitral valve continuity in the human embryonic heart. Am J Anat 176 : 447

Viragh SZ, Challice CE. 1981. The origin of the epicardium and the embryonic myocardial circulation of the mouse. Anat Rec 201 :157

Viragh SZ, Challice CE. 1983. The development of the early atrioventricular conduction system in in the embryonic heart. Can J Physiol Pharmacol 61 : 775

Vuillemin M, Pexieder T. 1989. Normal stages of cardiac organogenesis in the mouse. II. Development of internal relief of the heart. Am J Anat 184 : 114

Wenink ACG. 1976. Development of the human cardiac conducting system. J Anat 121 : 617

Wenink ACG, Gittenberger — de Groot AC. 1986. Embryology of the mitral valve. Int J Cardiol 11 : 75

Applications cliniques

Anderson RH, Tynan. 1988. Tetralogy of Fallot — a centiennal review. Int J Cardiol 21 : 219

Anderson RH, Wenink ACG. 1988. Thoughts on concepts of development of the heart in relation to the morphology of congenital malformations. Experientia 44 : 951

Ando M, Takao A, Yutani C, et al. 1984. What is cardiac looping ? Consideration based on morphologic data. p. 553. *In* Nora JJ, Takao A (eds) : Congenital Heart Disease : Causes and Processes. Futura Publishing Co, Mt. Kisko, NY

Behrman RE, Vaughan VC III. 1983. Congenital heart disease. p. 1121. *In* Nelson W (ed) : Nelson Textbook of Pediatrics : 12e éd. WB Saunders Co, Philadelphia

Britz-Cunningham SH, Shah MM, Zuppan CW, Fletcher WH. 1995. Mutations of the connexin 43 gap-junction gene in patients with heart malformations and defects of laterality. N Engl J Med 332 : 1323

Brueckner M, D'eustachio P, Horwich AL. 1989. Linkage mapping of a mouse gene, *iv*, that controls left-right asymmetry of the heart and viscera. Proc Natl Acad Sci USA 86 : 5035

Clark EB. 1987. Mechanisms in the pathogenesis of congenital cardiac malformations. p. 3. *In* Pierpont MEM, Moller JH (eds) : Genetics of Cardio-vascular Disease. Martinus Nijhoff Publishing, Boston

Hooper C. 1991. Decoding the secrets of the heart. J NIH Res 3 : 69

Keating MT, Sanguinetti MC. 1996. Molecular genetic insights into cardiovascular disease. Science 272 : 681

Layton WM, Manasek FJ. 1980. Cardiac looping in early iv/iv mouse embryos. p. 109. *In* Van Praag R, Takao A (eds) : Etiology and Morphogenesis of Congenital Heart Disease. Futura Publishing Co, Mt. Kisko, NY

McKenna WJ. 1993. Hypertrophic cardiomyopathy : an update. Cardiologia 38 : 277

Payne RM, Johnson MC, Grant JW, Strauss AW. 1995. Toward a molecular understanding of congenital heart disease. Circulation 91 : 494

Pierpont MEM, Moller JH. 1987. Congenital cardiac malformations. p. 13. *In* Pierpont MEM, Moller JH (eds) : Genetics of Cardiovascular Disease. Martinus Nijhoff Publishing, Boston

Roden DM, George AL Jr, Bennett PB. 1995. Recent advances in understanding the molecular mechanisms of the long QT syndrome. J Cardiovasc Electron Physiol 6 : 1023

Tanigawa G, Jarcho JA, Kass S, et al. 1990. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy : an a/B cardiac myosin heavy chain hybrid gene. Cell 62 : 991

Wenink ACG, Gittenberger — de Groot AC, Brom AG. 1986. Developmental considerations of mitral valve anomalies. Int J Cardiol 11 : 85

Principes expérimentaux

Chultheiss TM, Xydas S, Lassr AB. 1995. Induction of avian cardiac myogenesis by anterior endoderm. Development 121 : 4203

Clark EB. 1987. Mechanisms in the pathogenesis of cardiac malformations. p. 3. *In* Pierpont MEM, Moller JH (eds) : Genetics of Cardiovascular Disease. Martinus Nijhoff Publishing, Boston

Dyson E, Sucov HM, Kubalak SW, et al. 1995. Atrial-like phenotype is associated with embryonic ventricular failure in retinoic x receptor 2 -/- mice. Proc. Natl Acad Sci USA 92 : 7386

Eisenberg LM, Markwald RR. 1995. Molecular regulation in atrioventricular valvuloseptal morphogenesis. Circ Res 77 : 1

Evans SM, O'Brien T. 1993. Expression of the helix-loop-helix factor ID during mouse embryonic development. Dev Biol 159 : 485

Evans SM, Yan W, Murillo MP, et al. 1995. Tinman, a *Drosophila* homeobox gene required for heart and represented by a family of genes in vertebrates : XNKx-2.3, a second vertebrate homolog of tinman. Development 121 : 3889

Fuller SJ, Chien KR. 1994. Genetic engineering of cardiac muscle cells : in vitro and in vivo. Genet Eng 16 : 17

Geisterfer-Lowrance AAT, Christe M, Corner DA, et al. 1996. A mouse model of familial hypertrophic cardiomyopathy. Science 272 : 731

Gorza L, Schiaffino S, Vitadello M. 1988. Heart conduction system : a neural crest derivative ? Brain Res 457 : 360

Grace AA, Chien KR. 1995. Congenital long QT syndromes. Toward molecular dissection of arrythmia substrates. Circulation 92 : 2786

Hunter JJ, Tanaka N, Rockman HA, et al. 1995. Ventricular expression of *MLC-2v-ras* fusion gene induces cardiac hypertrophy and selective diastolic dysfunction in transgenic mice. J Biol Chem 270 : 23173
Kirby ML. 1987. Cardiac morphogenesis — recent research advances. Pedriatr Res 21 : 219
Kirby ML. 1989. Plasticity and predetermination of mesencephalic and trunk neural crest transplanted into the region of the cardiac neural crest. Dev Biol 134 : 402
Kirby ML, Cheng G, Stadt H, Hunter G. 1995. Differential expression of the 110 ribosomal protein during heart development. Biochem Biophys Res Commun 212 : 461
Krug EL, Mjaavedt CH, Markwald RR. 1987. Extracellular matrix from embryonic myocardium elicits an early morphogenetic event in cardiac endothelial differentiation. Dev Biol 120 : 348
Kubalak SW, Miller-Hance WC, O'Brien T, et al. 1994. Chamber specification of atrial myosin light chain-2 expression precedes septation during murine cardiogenesis. J Biol Chem 269 : 16961
Leussink B, Brouwer A, el Kattabi M, et al. 1995. Expression patterns of the paired related homeobox genes *Mhox/Prx1* and *S8/Prx2* suggest roles in development of the heart and forebrain. Mech Dev 52 : 51
Lints TJ, Parsons LM, Hartley L, et al. 1993. *Nkx-2.5* : a novel murine homeobox gene expressed in early heart progenitor cells and their myogene descendants. Development 119 : 419
Mendelson C, Lohnes D, Decimo D, et al. 1994. Function of the retinoic acid receptors (RARs) during development (II). Multiple abnormalities at various stages of organogenesis in RAR double mutants. Development 120 : 2749
Morrison-Graham K, Schattman GC, Bork T, et al. 1992. A PDGF receptor mutation in the mouse (patch) perturbs the development of a non-neuronal subset of neural crest-derived cells. Development 115 : 113
Ojeda JL, Hurle JM. 1981. Establishment of the tubular heart. Role of cell death. p. 101. *In* Pexieder T (ed) : Mechanisms of Cardiac Morphogenesis and Teratogenesis. Perspectives in Cardiovascular Research. Vol. 5. Raven Press, New York
Olson EN, Srivastava D. 1996. Molecular pathways controlling heart development. Science 272 : 671
Pexieder T. 1981. Introduction. p. 93. *In* Pexieder T (ed) : Mechanisms of Cardiac Morphogenesis and Teratogenesis. Perspectives in Cardiovascular Research. Vol. 5. Raven Press, New York
Pyeritz RE, Murphy EA. 1989. Genetics and congenital heart disease : perspectives and prospects. J Am Coll Cardiol 13 : 1458
Reanne AG, deSousa PA, Kulkarni S, et al. 1995. Cardiac malformation in neonatal mice lacking connexin 43. Science 267 : 1831
Rindt H, Subamamiam A, Robbins J. 1995. An in vivo analysis of transcription elements in the mouse of heavy chain promoter. Transgenic Res 4 : 397
Rindt H, Knotts S, Robbins J. 1995. Segregation of cardiac and skeletal muscle-specific regulatory elements of the β-myosin heavy chain. Proc Natl Acad Sci USA 92 : 1540
Rosenquist TH, McCoy JR, Waldo KL, Kirby ML. 1988. Origin and propagation of elastogenesis in the developing cardiovascular system. Anat Rec 221 : 860
Schilhaur MW, Oosterwegel MA, Moerer P, et al. 1996. Defect in cardiac outflow tract formation and pro-B-lymphocyte expansion in mice lacking *Sox-4*. Nature 380 : 711
Shiojima I, Komuro I, Inazawa J, et al. 1995. Assignment of cardiac homeobox gene *csx* to human chromosome 5q3^{er}. Genomics 27 : 204
Sweeny LJ. 1988. A molecular view of cardiogenesis. Experientia 44 : 930
Wenink ACG, Zevallos JC. 1988. Developmental aspects of atrioventricular septal defects. Int J Cardiol 18 :65
Yutzey KE, Bader D. 1995. Diversification of cardiomyogenic cell lineages during early heart development. Circ Res 77 : 216
Yutzey KE, Rhee JT, Bader D. 1994. Expression of the atrial-specific myosin heavy chain AMHC1 and the establishment of anteroposterior polarity in the developing chick heart. Development 120 : 871

8

Développement de l'appareil vasculaire

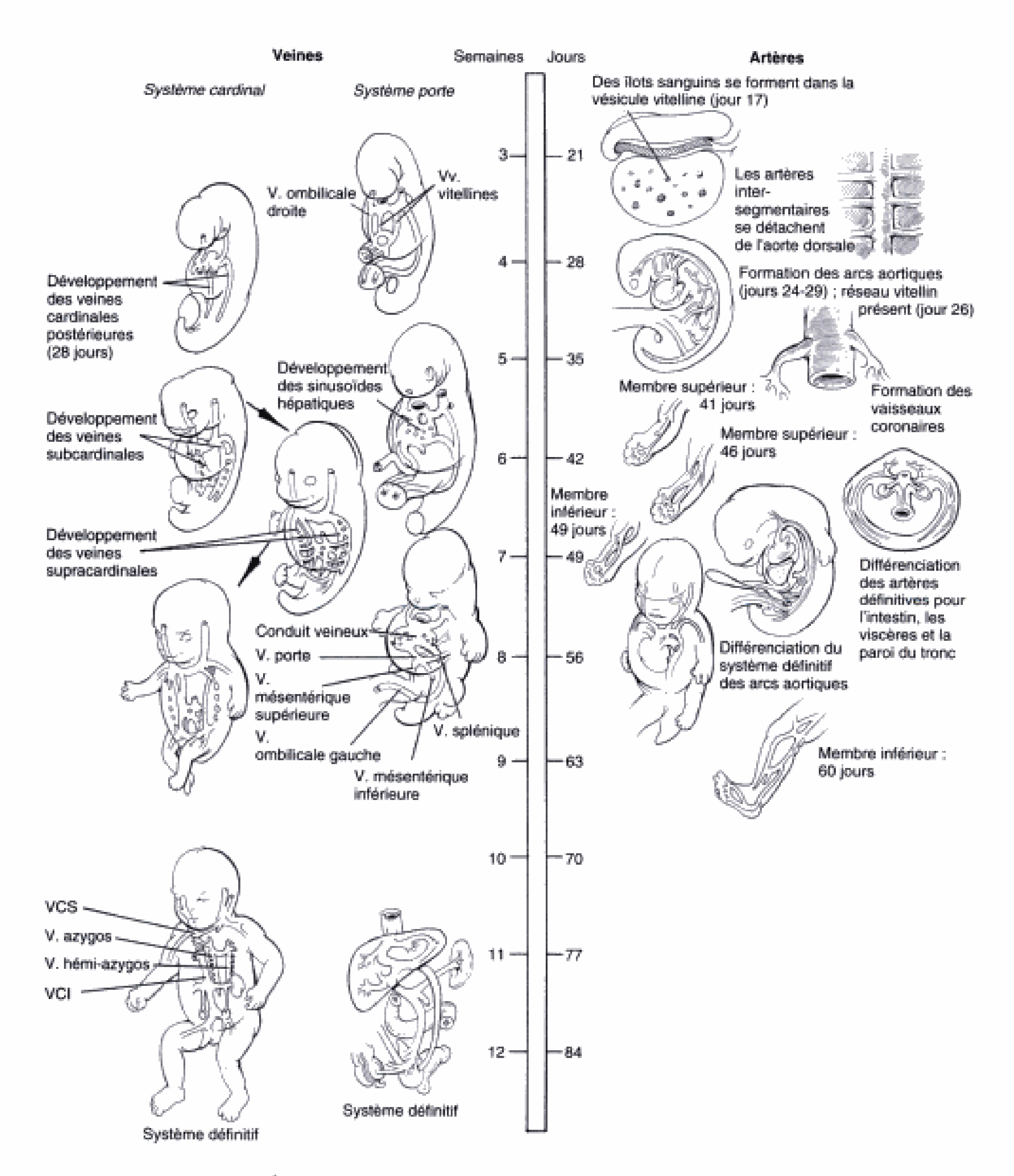
Résumé

Débutant au jour 17, les vaisseaux apparaissent dans le mésoderme splanchnopleural de la paroi de la vésicule vitelline à partir d'agrégats cellulaires appelés **îlots sanguins**. Au jour 18, la **vasculogenèse** (formation des vaisseaux sanguins) commence, par un mécanisme quelque peu différent du précédent, dans le mésoderme splanchnopleural du disque embryonnaire. Dans celui-ci, le mésoderme splanchnopleural se différencie en précurseurs des cellules endothéliales qui se rassemblent et se multiplient pour former des réseaux de **cordons angioblastiques**. Ceux-ci fusionnent ensuite, continuent à s'accroître et envahissent d'autres tissus pour donner naissance à l'arbre vasculaire embryonnaire.

Comme la plicature de l'embryon amène les tubes endocardiques dans la partie ventrale du thorax, au cours de la quatrième semaine, les aortes dorsales, paires, reliées aux extrémités crâniales des tubes, sont attirées ventralement pour former deux boucles, orientées dorso-ventralement, les **premiers arcs aortiques**. Au cours des quatrième et cinquième semaines, quatre nouvelles paires d'arcs aortiques vont se succéder dans le sens crânio-caudal, connectant le sac aortique, à l'extrémité supérieure du tronc artériel, aux aortes dorsales. Ce système des arcs aortiques est remanié ensuite pour constituer l'ensemble des grosses artères de la partie supérieure du thorax et du cou.

Les aortes dorsales, paires, restent séparées dans la région des arcs mais fusionnent en dessous du niveau du quatrième segment thoracique pour former une seule aorte dorsale et médiane. Celle-ci émet trois groupes de branches : (1) une série de branches ventrales, qui se distribuent à l'intestin et à ses dérivés ; (2) des branches latérales, destinées aux organes rétropéritonéaux, comme les glandes surrénales, les reins et les gonades ; (3) des branches dorso-latérales, intersegmentaires, les **artères intersegmentaires**, qui passent entre les dérivés des somites et qui ont sous leur dépendance une partie de la vascularisation de la tête, du cou, de la paroi du tronc, des membres et de la colonne vertébrale. Les branches ventrales, qui se distribuent au tractus gastro-intestinal, proviennent de reliquats d'un réseau d'**artères vitellines** développées dans la vésicule vitelline et dans le conduit vitellin et anastomosées avec la paire des aortes dorsales. Celles-ci établissent des connexions avec les artères ombilicales destinées à amener le sang au placenta.

Le système veineux primitif comprend trois constituants principaux qui sont, à l'origine, pairs et symétriques : le **système cardinal**, qui recueille le sang de la tête, du cou, de la paroi du corps et des membres ; les **veines vitellines**, qui, initialement, draine la vésicule vitelline ; les **veines ombilicales**, qui se développent dans le cordon ombilical et qui amènent le sang oxygéné du placenta à l'embryon. Au départ, ces trois systèmes aboutissent dans les deux cornes du sinus mais ils vont, tous les trois, subir de profondes modifications lorsque le retour veineux sera dévié vers l'oreillette droite.



Échelle temps. Développement des systèmes artériel et veineux.

Le système cardinal est constitué, initialement, de paires de **veines cardinales antérieures (supérieures)** et **postérieures (inférieures)** qui se réunissent pour former les courtes **veines cardinales communes** ; celles-ci s'ouvrent dans les cornes droite et gauche du sinus. Les veines cardinales postérieures sont suppléées puis remplacées par deux autres systèmes veineux auxiliaires, les **veines subcardinales** et **supracardinales**, qui se développent caudalement, à partir de la base des veines cardinales, dans la paroi dorso-médiale du corps. Ces trois systèmes cardinaux, avec un court segment de la veine vitelline droite, sont à l'origine de portions de la veine cave inférieure et de ses branches principales. Les veines supracardinales forment aussi les système azygos et hémi-azygos qui drainent la paroi thoracique. Le système veineux vitellin donne les sinusoïdes hépatiques et le système porte qui ramène le sang veineux du tractus gastro-intestinal au foie. Dans le parenchyme hépatique, le **système vitellin** est à l'origine du **conduit veineux** ; celui-ci est un shunt destiné, au cours de la gestation, à faire passer le sang directement de la veine ombilicale dans la veine cave inférieure.

Les trois systèmes subissent de profondes modifications au cours du développement. Dans les systèmes cardinal et vitellin, les veines longitudinales du *côté gauche* du corps tendent à régresser alors qu'elles persistent du côté *droit* pour donner naissance aux grandes veines. Par conséquent, un système bilatéral qui se draine dans les deux cornes du sinus devient un système situé du côté droit et qui s'ouvre dans l'oreillette droite. Paradoxalement, la veine ombilicale *droite* régresse alors que persiste la veine ombilicale *gauche*. Celle-ci perd ses connexions initiales avec la corne gauche du sinus pour s'ouvrir, secondairement, dans le conduit veineux.

Les **artères coronaires**, qui apportent le sang au muscle cardiaque, tirent leur origine, en partie, comme branches de la base de l'aorte ; les **veines coronaires** émergent du sinus coronaire.

Un changement capital et rapide se produit dans le schéma de la circulation, à la naissance, lorsque l'enfant commence à respirer et que se déplisse l'arbre circulatoire pulmonaire. Une grande partie des descriptions rassemblées dans ce chapitre est centrée sur ce problème qui consiste à mettre en place une circulation effectivement capable de distribuer aux tissus de l'embryon et du fœtus, le sang oxygéné arrivant du placenta par la veine ombilicale et d'être en mesure, simultanément, de se convertir rapidement, à la naissance, pour adopter le schéma circulatoire de l'adulte requis par la respiration de l'enfant.

L'ARBRE CIRCULATOIRE COMMENCE À SE FORMER AU DÉBUT DE LA TROISIÈME SEMAINE

La vasculogenèse commence par la formation d'îlots sanguins dans le mésoderme extra-embryonnaire de la vésicule vitelline, du chorion et du pédicule embryonnaire

La première fois que la formation de vaisseaux sanguins peut se voir se situe au jour 17, dans le mésoderme splanchnopleural de la vésicule vitelline. Il s'agit d'amas mésodermiques, les **îlots sanguins**, qui se développent près de l'endoderme. Chacun de ces îlots sanguins se désintègre en **hémoblastes** embryonnaires entourés de **cellules endothéliales** aplaties. Les hémoblastes se différencient pour former les premières cellules sanguines de l'embryon et les cellules endothéliales constituent l'endothélium des vaisseaux sanguins. Les précurseurs de ceux-ci s'allongent et s'unissent pour constituer le réseau vasculaire initial. À la fin de la troisième semaine, il a complètement envahi la vésicule vitelline, le pédicule embryonnaire et les villosités choriales (voir Ch. 2).

La vasculogenèse de l'embryon commence dans la splanchnopleure et n'implique pas la formation de cellules sanguines

Au jour 18, les vaisseaux sanguins commencent à se développer dans le mésoderme splanchnopleural du disque embryonnaire mais selon un processus quelque peu différent de celui qui a lieu dans la vésicule vitelline. Des substances inductrices, sécrétées par l'endoderme sous-jacent poussent certaines cellules du mésoderme splanchnopleural à se différencier en **angioblastes** ; ceux-ci se transforment en cellules endothéliales aplaties, qui se réunissent pour constituer de petites vésicules arrondies, les **angiocystes** (voir la section des principes expérimentaux du présent chapitre). Ceux-ci, à leur tour, fusionnent en longs tubes ou vaisseaux, les **cordons angioblastiques** (Fig. 8.1*A*, *D* ; voir aussi Fig. 7.1*B*, *C*). L'ensemble du processus s'appelle la **vasculogenèse** ou **formation et fusion de vésicules in situ**. Les cordons angioblastiques se développent à travers le disque embryonnaire et s'assemblent pour former un réseau envahissant de **plexus angioblastiques** à l'origine de la configuration initiale du système circulatoire de l'embryon (voir Fig. 8-1). Ce réseau grandit et s'étend à

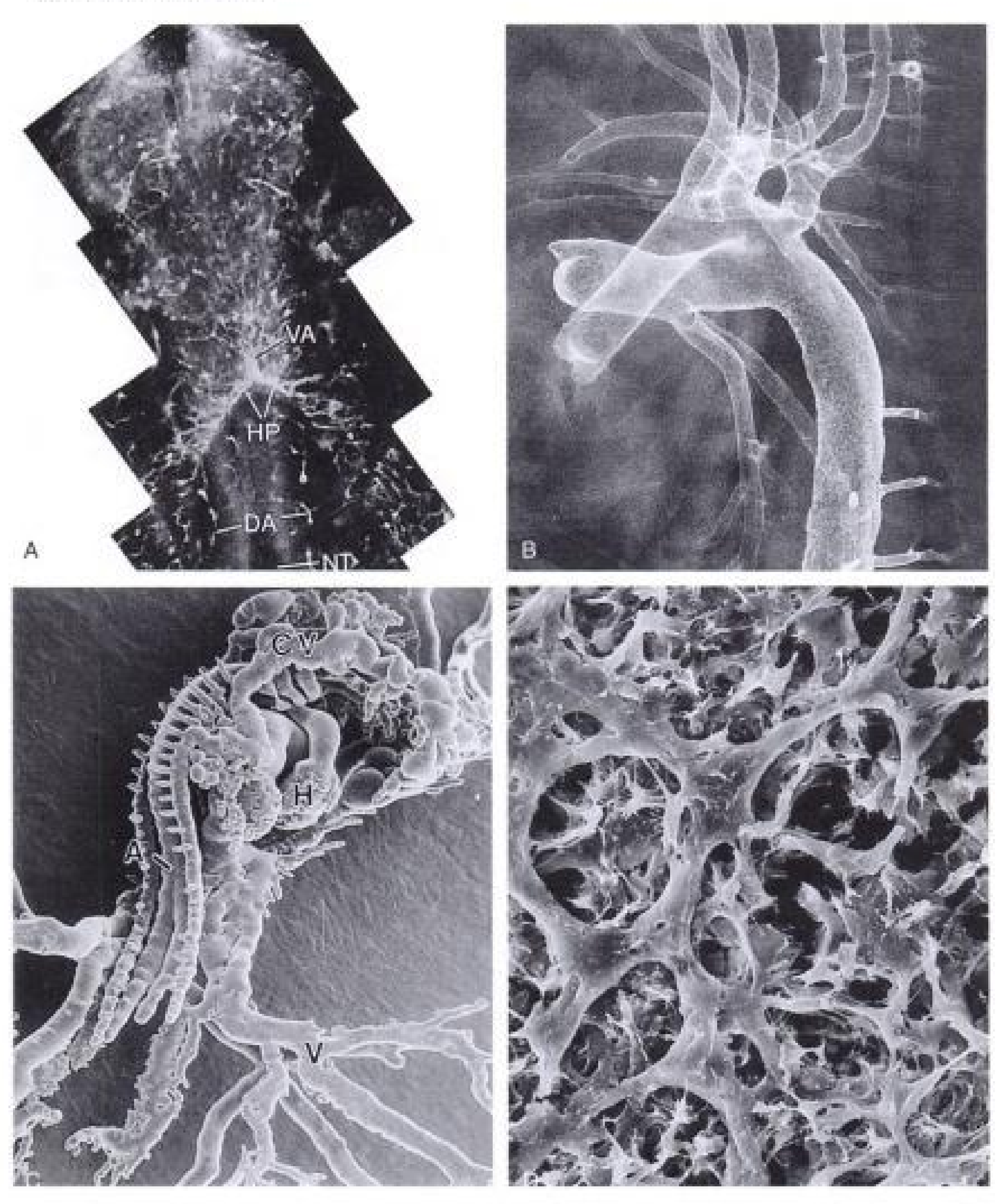


Fig. 8.1 Éventail des méthodes utilisées pour étudier les vaisseaux sanguins embryonnaires. *A*, Coloration immuno-cytochimique des précurseurs vasculaires par des anticorps qui se lient aux antigènes des cellules endothéliales présomptives. *B*, Micro-angiographie (technique radiologique). *C*, Moulage à l'aide d'une substance plastique de l'arbre vasculaire. *D*, Microscopie électronique à balayage. (*A*, de Coffin D, Poole TJ. 1988. Embryonic vascular development : Immunohistochemical identification of the origin and subsequent morphogenesis of the major vessel primordia of quail embryos. Development 102 : 735. *B*, de Effman E. 1982. Development of the right and left pulmonary arteries : A microangiographic study in the mouse. Invest Radiol 17 : 529. *C*, de Bockman DE., Redman ME, Kirby ML. 1989. Alteration of early vascular development after ablation of cranial neural crest. Anat Rec 225 : 209. *D*, de Hirakow R, Hiruma T. 1981. Scanning electron microscopic study in the development of primitive blood vessels in chick embryos at the early somite stage. Anat Embryol 163 : 299.)

travers l'embryon par trois processus : (1) formation continue et fusion des angiocystes, (2) **angiogenèse**, bourgeonnement et émission de nouveaux vaisseaux à partir des cordons angioblastiques préexistants et (3) interposition de cellules mésodermiques additionnelles dans les parois des vaisseaux déjà formés. L'angiogenèse par non-bourgeonnement est également un mécanisme connu de la croissance du lit vasculaire. Il est admis que ce processus implique l'intervention du récepteur *Tie* de la voie de la tyrosine kinase ; il est aussi connu sous le nom d'intussusception.

Tous les types de mésoderme embryonnaire, à l'exception de la lame préchordale, se sont montrés capables de vasculogenèse. L'ectomésenchyme d'aspect mésodermique, dérivé de la crête neurale, n'est pas capable non plus de former des vaisseaux sanguins.

L'origine des cellules-souches qui envahissent les organes hématopoïétiques n'est pas connue avec certitude

La vésicule vitelline est la première source de cellules sanguines pour la circulation embryonnaire. Cependant, à partir de la cinquième semaine, l'essentiel de l'**hématopoïèse** (production des cellules du sang) va être assuré par une suite d'organes embryonnaires à savoir, le foie, la rate, le thymus et, enfin, la moelle osseuse. La source des cellules-souches de l'hématopoïèse, qui colonisent ces organes, reste toutefois une énigme. Des études de marquage cellulaire et d'immunochimie suggèrent que les globules rouges naissent dans le mésoderme splanchnopleural, près de l'aorte dorsale, au stade où débutent les somites. Il est possible que ceux-ci représentent les ancêtres des globules rouges de l'embryon (voir la section des principes expérimentaux du présent chapitre).

Pratiquement tout le mésoderme splanchnopleural peut former des vaisseaux sanguins

Du fait que les vaisseaux sanguins apparaissent dans la vésicule vitelline vers le jour 17 et pas avant le jour 18 dans le disque embryonnaire, il a été admis, initialement, que les vaisseaux intra-embryonnaires provenaient d'une extension centripète des vaisseaux extra-embryonnaires. Récemment, cependant, grâce à des expériences réalisées sur des chimères caille-poulet, il est devenu évident que la presque totalité du mésoderme splanchnopleural intra-embryonnaire est capable de former des vaisseaux sanguins. Des expériences au cours desquelles du mésoderme est transplanté à partir d'un territoire de caille dans une autre région du poulet, ont, en outre, montré que le schéma caractéristique de ramifications des vaisseaux sanguins est déterminé, dans chaque région, par des groupes de cellules de l'endoderme sous-jacent et par sa matrice extracellulaire. Ces études ont été facilitées par l'existence d'anticorps capables d'identifier spécifiquement les vaisseaux de la caille et de rendre visible leur arborisation (voir Fig. 8.1*A*).

Les travaux classiques concernant la vasculogenèse font appel à l'injection intravasculaire de colorants, comme l'encre de Chine, aux coupes sériées et aux reconstructions tridimensionnelles. Une variante moderne de ce procédé, la **micro-angiographie**, consiste à injecter des produits de contraste radio-opaques (voir Fig. 8.1*B*). Alternativement, le lit vasculaire peut être perfusé avec une substance plastique, soluble, qui polymérise ensuite pour former un moulage solide des vaisseaux ; celui-ci peut être isolé et examiné au microscope électronique à balayage (voir Fig. 8.1*C*). Ce dernier a également été utilisé pour suivre directement le développement des vaisseaux. Dans ce cas, les prélèvements fixés sont fragmentés et les structures vasculaires sont recouvertes avec un métal (voir Fig. 8.1*D*).

LES ARCS AORTIQUES DE L'HOMME SONT DES VESTIGES DE LA CIRCULATION BRANCHIALE DES POISSONS

L'appareil respiratoire des poissons agnathes comprend un nombre variables d'**arcs branchiaux** séparés par des fentes (Fig. 8.2). L'eau coule dans la bouche et sort par les fentes branchiales. Chaque arc branchial est vascularisé par un **arc aortique**, branche de l'aorte ventrale (sac aortique). L'échange de gaz s'effectue dans les capillaires branchiaux et la moitié dorsale de chaque arc aortique transporte le sang oxygéné vers une paire d'aortes dorsales.

Chez l'embryon humain, cinq paires de condensations mésenchymateuses se développent de chaque côté du pharynx ; elles correspondent aux arcs branchiaux 1, 2, 3, 4 et 6 des poissons primitifs. Le cinquième arc ne se

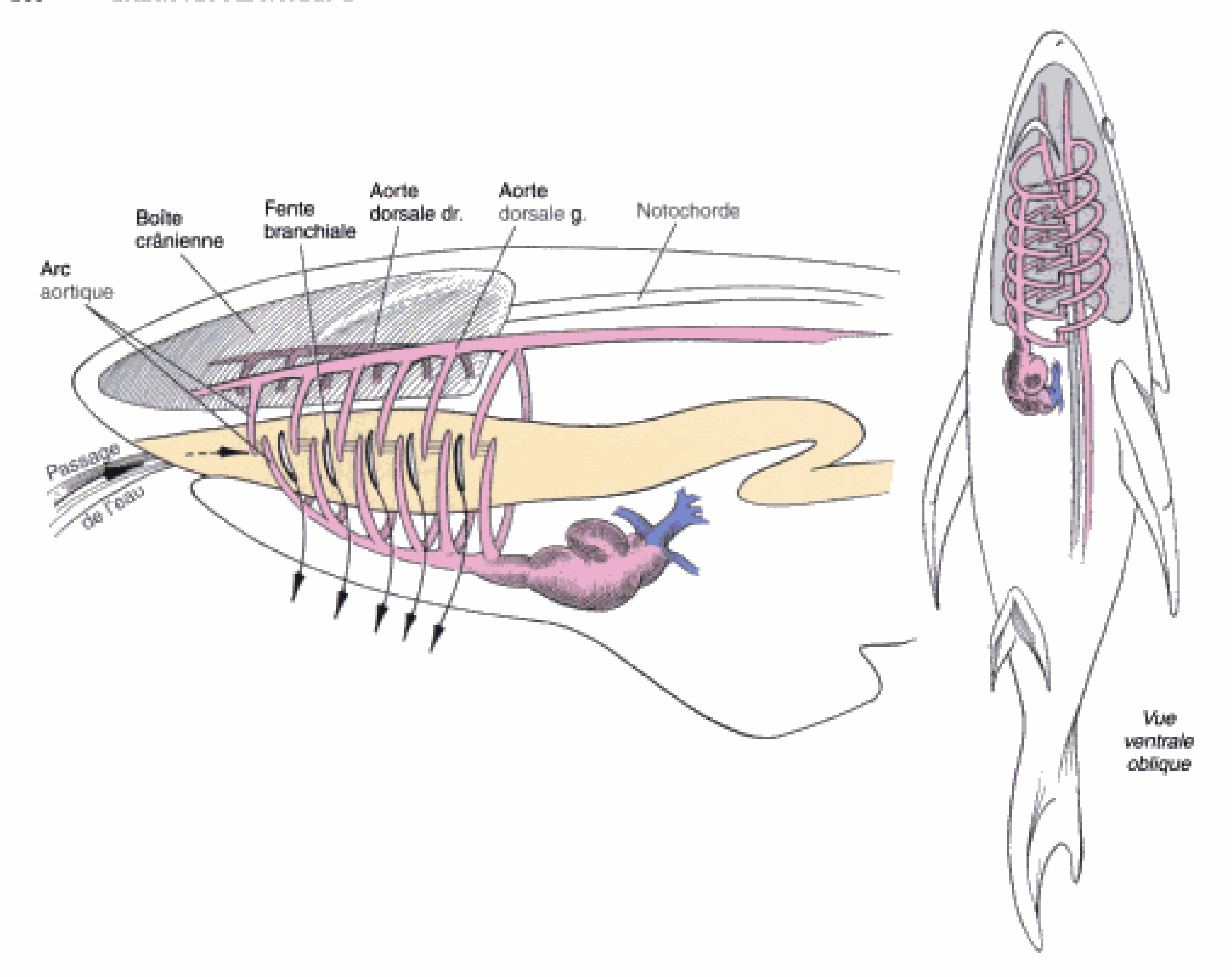


Fig. 8.2 Vue schématique du système des arcs aortiques chez le requin. Les artères des arcs pharyngiens de l'homme dérivent de celles des protochordés et des poissons. Elles occupent les arcs branchiaux et, par conséquent, elles entourent le pharynx à la manière d'un panier. Les artères fournissent le sang aux branchies chargées d'extraire l'oxygène de l'eau qui passe par les fentes branchiales.

développe pas du tout ou apparaît brièvement pour régresser aussitôt. Les constituants mésodermiques et endodermiques des arcs ont été modifiés par l'évolution de sorte que, chez l'homme, ils sont à l'origine de structures qui entrent dans la constitution de l'étage inférieur de la face et du cou ainsi que de dérivés du pharynx. Pour désigner ces structures il serait donc plus approprié de parler d'arcs pharyngiens plutôt que d'arcs branchiaux. Le développement des arcs pharyngiens est décrit en détail dans le chapitre 12. La discussion qui va suivre est limitée au devenir des arcs aortiques.

Les arcs aortiques de l'homme apparaissent dans un ordre crânio-caudal et forment un panier d'artères autour du pharynx

Comme indiqué dans le chapitre 7, la première paire d'arcs aortiques se forme entre les jours 22 et 24, lorsque le processus de plicature de l'embryon, qui amène les tubes endocardiques dans le futur thorax, oblige également les extrémités crâniales des aortes à dessiner une anse dorso-ventrale (voir Fig. 7.3). La pre-

mière paire d'arcs aortiques qui en résulte se trouve dans le mésenchyme épaissi de la première paire d'arcs pharyngiens, de chaque côté du pharynx en voie de développement (Fig. 8.3*A*). Ventralement, les artères des arcs aortiques émanent du **sac aortique**, qui est une expansion à l'extrémité crâniale du tronc artériel. Dorsalement, elles rejoignent les aortes dorsales droite et gauche. Celles-ci sont séparées l'une de l'autre, dans la région des arcs, mais, au cours de la quatrième semaine, elles fusionnent, depuis le quatrième segment thoracique jusqu'au quatrième segment lombaire, pour donner naissance, sur la ligne médiane, à l'**aorte dorsale** (voir Fig. 8.5*A*, plus loin).

Entre les jours 26 et 29, les arcs aortiques 2, 3, 4 et 6 se développent, par vasculogenèse et angiogenèse, dans les arcs pharyngiens correspondants, en incorporant les angioblastes qui migrent du mésoderme splanchnopleural environnant. La migration, dans les arcs, des cellules ecto-mésenchymateuses, originaires de la crête neurale, joue un rôle significatif dans le développement normal des artères de ces arcs bien que les cellules de la crête neurale ne contribuent pas directement à la constitution de l'endothélium de ces vaisseaux (voir la section des principes expérimentaux du ch. 7).

Les deux premiers arcs régressent dès que les suivants apparaissent. Le second arc aortique se voit dans le second arc pharyngien, au jour 26 ; il se développe pour établir une connexion entre le sac aortique et les aortes dorsales. Simultanément, la première paire d'arcs aortiques involue complètement (excepté, probablement, de petits fragments qui peuvent être à l'origine de portions des **artères maxillaires**) (voir Fig. 8.3*A*). Au jour 28, pendant que disparaît le premier arc, le troisième et le quatrième se mettent en place. Finalement, au jour 29, le sixième arc se constitue et le second régresse à l'exception d'un petit segment à l'origine d'une partie de l'**artère stapédienne** (voir Fig. 8.3*B*,*C*), destinée à vasculariser l'ébauche de l'étrier dans l'oreille en voie de développement (voir Ch. 12).

Les arcs 3, 4 et 6 sont à l'origine des gros vaisseaux de la tête, du cou et de la partie supérieure du thorax

Le troisième arc aortique devient les artères carotides commune et interne. Au jour 35, le segment de l'aorte dorsale connectant les troisième et quatrième arcs disparaissent des deux côtés de sorte que les extensions crâniales des aortes dorsales qui se distribuent à la tête reçoivent uniquement le sang par les troisièmes arcs aortiques (voir Fig. 8.3*B*). Ceux-ci donnent les **artères carotides communes** droite et gauche (Fig. 8.4*A*) ainsi que la portion proximale des **artères carotides internes** droite et gauche. La portion distale de ces dernières dérive des extensions crâniales des aortes dorsales et les **artères carotides externes** droite et gauche émanent secondairement des artères carotides communes (voir Fig. 8.3*C*).

Les quatrième et sixième arcs subissent un remaniement asymétrique pour se distribuer aux membres supérieurs et aux poumons avant de rejoindre l'aorte dorsale. Au cours de la septième semaine, l'aorte dorsale droite perd ses connexions avec celle qui a fusionné sur la ligne médiane et avec le sixième arc droit alors qu'elle reste en connexion avec le quatrième arc droit (voir Fig. 8.3*C*). Dans le même temps, elle reçoit également une branche, la **septième artère cervicale intersegmentaire droite** ; celle-ci se développe dans le bourgeon du membre supérieur droit. L'**artère subclavière droite** définitive, destinée au membre supérieur, dérive, par conséquent, (1) du quatrième arc aortique droit, (2) d'un court segment de l'aorte dorsale droite et (3) de la septième artère cervicale intersegmentaire droite. La partie du sac aortique connectée avec le quatrième arc aortique droit est modifiée pour être à l'origine d'une branche de l'aorte en voie de développement, l'**artère brachio-céphalique** (voir Fig. 8.3*C*).

Le quatrième arc aortique gauche garde sa connexion avec les aortes dorsales fusionnées ainsi qu'avec un court segment du sac aortique pour devenir l'**arc (crosse) aortique** et la portion crâniale de l'**aorte descendante**. Le reste de cette dernière, caudalement au niveau du quatrième segment thoracique, dérive de la fusion des aortes dorsales. La **septième artère intersegmentaire gauche** se détache directement de l'aorte dorsale gauche ; elle est à l'origine de l'**artère subclavière gauche** destinée au membre supérieur du même côté (voir Fig. 8.3*C*).

Les sixièmes arcs droit et gauche proviennent de l'extrémité proximale du sac aortique mais leur évolution ultérieure est asymétrique (voir Fig. 8.3*C* et 8.4*B*). Au cours de la septième semaine, la connexion distale avec l'aorte dorsale droite disparaît. À l'inverse, le sixième arc gauche reste complet et sa portion distale forme le **conduit artériel** qui fournit au sang, durant la gestation, un shunt allant du tronc pulmonaire à l'aorte descendante. Cette voie de dérivation se ferme à la naissance et est transformée ultérieurement en un **ligament artériel** qui attache le tronc pulmonaire à l'aorte (voir

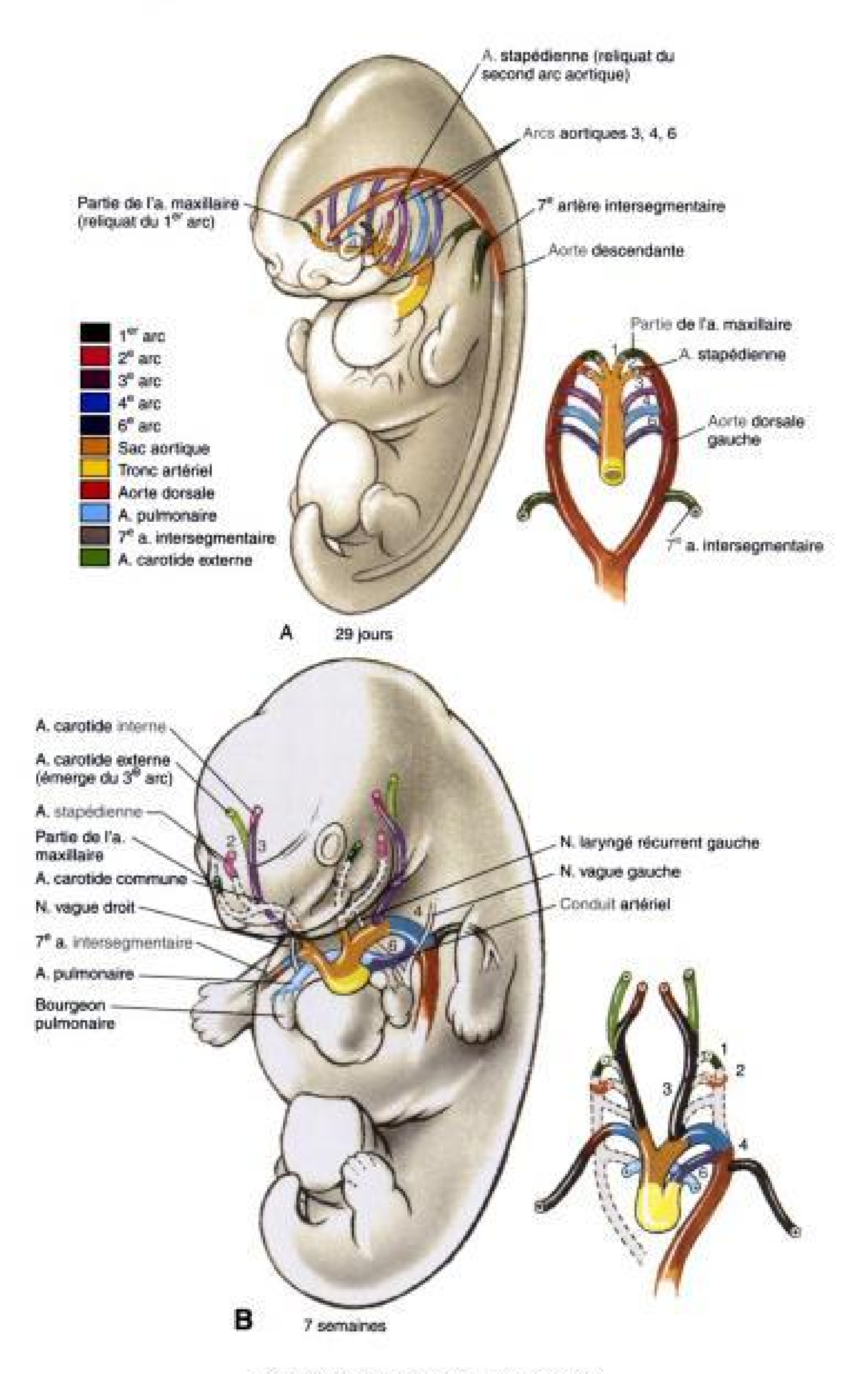


Fig . 8.3 Voir légende sur la page opposée

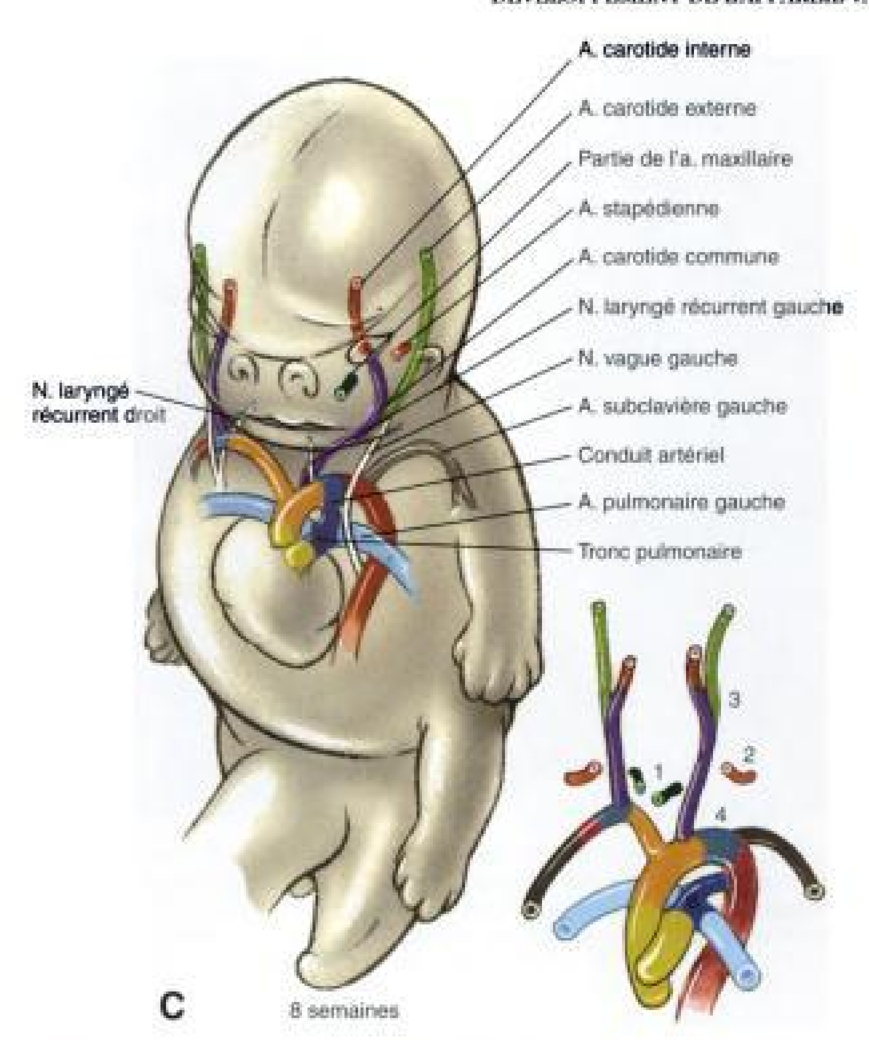


Fig. 8.3 Développement du système des arcs aortiques. *A*, Les cinq paires d'arcs aortiques qui se forment chez l'homme correspondent aux arcs 1, 2, 3, 4 et 6 des prédécesseurs dans la lignée évolutive. Le premier arc est complet au jour 24 mais régresse dès que le second se constitue, au jour 26. Les troisième et quatrième arcs apparaissent au jour 28 ; le second arc dégénère lorsque le sixième se met en place, au jour 29. *B*, Développement des arcs aortiques au cours du deuxième mois. À noter que les structures dérivées des trois premières paires sont bilatérales alors que celles originaires des arcs 4 et 6 sont asymétriques. Les artères pulmonaires se détachent initialement de l'arc 4 mais s'ouvrent secondairement dans les racines des sixièmes arcs. *C*, 8 semaines. À remarquer le développement asymétrique des branches laryngées récurrentes des nerfs vagues et destinées aux muscles du larynx. Comme le larynx est déplacé au-dessus du système des arcs, les nerfs laryngés récurrents sont pris en dessous du dernier arc restant de chaque côté. De ce fait, le nerf laryngé récurrent droit fait une anse autour de l'artère subclavière droite alors que, du côté gauche, ce même nerf contourne le conduit artériel.

Fig. 8.3*B*, *C*). (Les changements qui s'opèrent dans la circulation au moment de la naissance sont discutés en détail à la fin de ce chapitre.)

Comme le montrent les figures 8.3*B* et *C*, le développement asymétrique des sixièmes arcs droit et gauche est responsable de cette curieuse asymétrie des **nerfs laryngés récurrents droit et gauche**, issus des nerfs vagues. Ces nerfs se détachent, à l'origine, en dessous du niveau des sixièmes arcs et passent en dessous de ceux-ci pour innerver les muscles du larynx. Au cours du développement, le larynx est déplacé crânialement par rapport aux arcs aortiques. Le nerf laryngé récurrent gauche est pris en dessous du sixième arc du côté gauche et restera comme une anse autour du ligament artériel. Par suite de la disparition de la partie distale du sixième arc droit (et parce



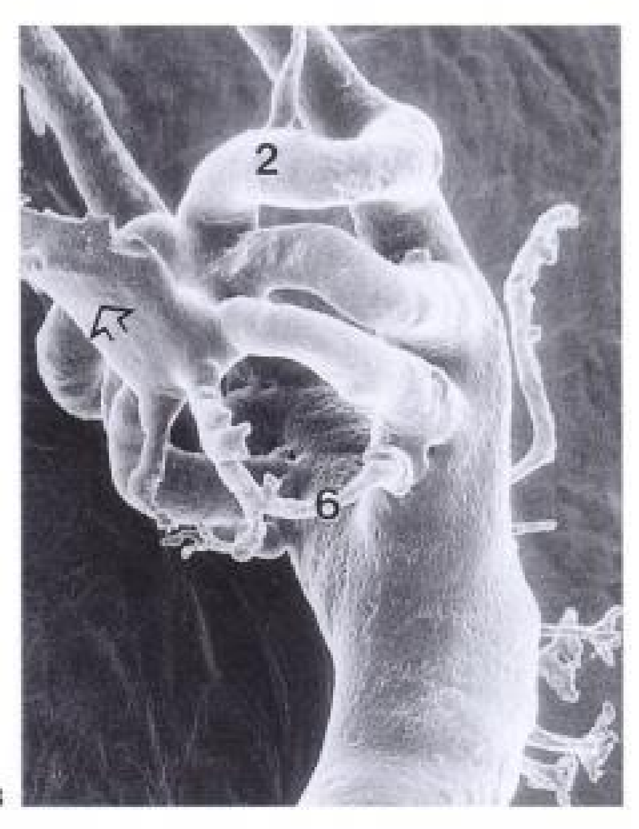


Fig. 8.4 *A*, Vue frontale d'un moulage du système des arcs aortiques. Les artères carotides communes droite et gauche (*C*) grandissent en direction de l'observateur, à partir des segments dorsaux des troisièmes arcs. Les troisièmes et quatrièmes arcs viennent du sac aortique (flèche). V, ventricule ; A, oreillette primitive. *B*, Vue inféro-latérale d'un moulage du système des arcs aortiques. Les arcs 2, 3 et 4 sont complètement développés et la sixième paire commence à se former. Le tronc artériel est désigné par une flèche. (D'après Bockman DE, Redman ME, Kirby ML. 1989. Alteration of early vascular development after ablation of cranial neural crest. Anat Rec 225 : 209.)

qu'il n'y a pas de cinquième arc) le nerf laryngé récurrent droit se retrouve sous le quatrième arc, à l'origine de l'artère subclavière droite.

Les artères pulmonaires peuvent, à l'origine, se détacher du quatrième arc aortique plutôt que du sixième. Bien que les artères pulmonaires soient connectées avec les sixièmes arcs aortiques et finalement avec le tronc pulmonaire, plusieurs observations classiques ainsi que des expériences récentes sur des embryons chimères caille-poulet, suggèrent que ces artères se détachent, initialement, des quatrièmes arcs aortiques. Pendant que ces artères grandissent en direction des poumons, leurs racines établissent une connexion secondaire avec les sixièmes arcs tout en se séparant des quatrièmes. Dans les poumons, leurs extrémités distales s'anastomosent avec les ébauches vasculaires du mésenchyme entourant les bourgeons des bronches (voir Ch. 6).

L'AORTE DORSALE DONNE DES BRANCHES VENTRALES, LATÉRALES ET POSTÉRO-LATÉRALES

Les artères vitellines de la vésicule vitelline sont à l'origine de la circulation artérielle du tractus gastro-intestinal

Les vaisseaux sanguins qui se développent dans la paroi de la vésicule vitelline se différencient pour donner naissance aux artères et aux veines du **système vitellin** (Fig. 8.5). Lorsque la vésicule vitelline se rétracte, par suite de l'inflexion de l'embryon, les plexus vitellins droit et gauche fusionnent et fournissent un certain nombre de grosses artères qui s'anastomosent, à la fois, avec les plexus vasculaires du futur intestin et avec la

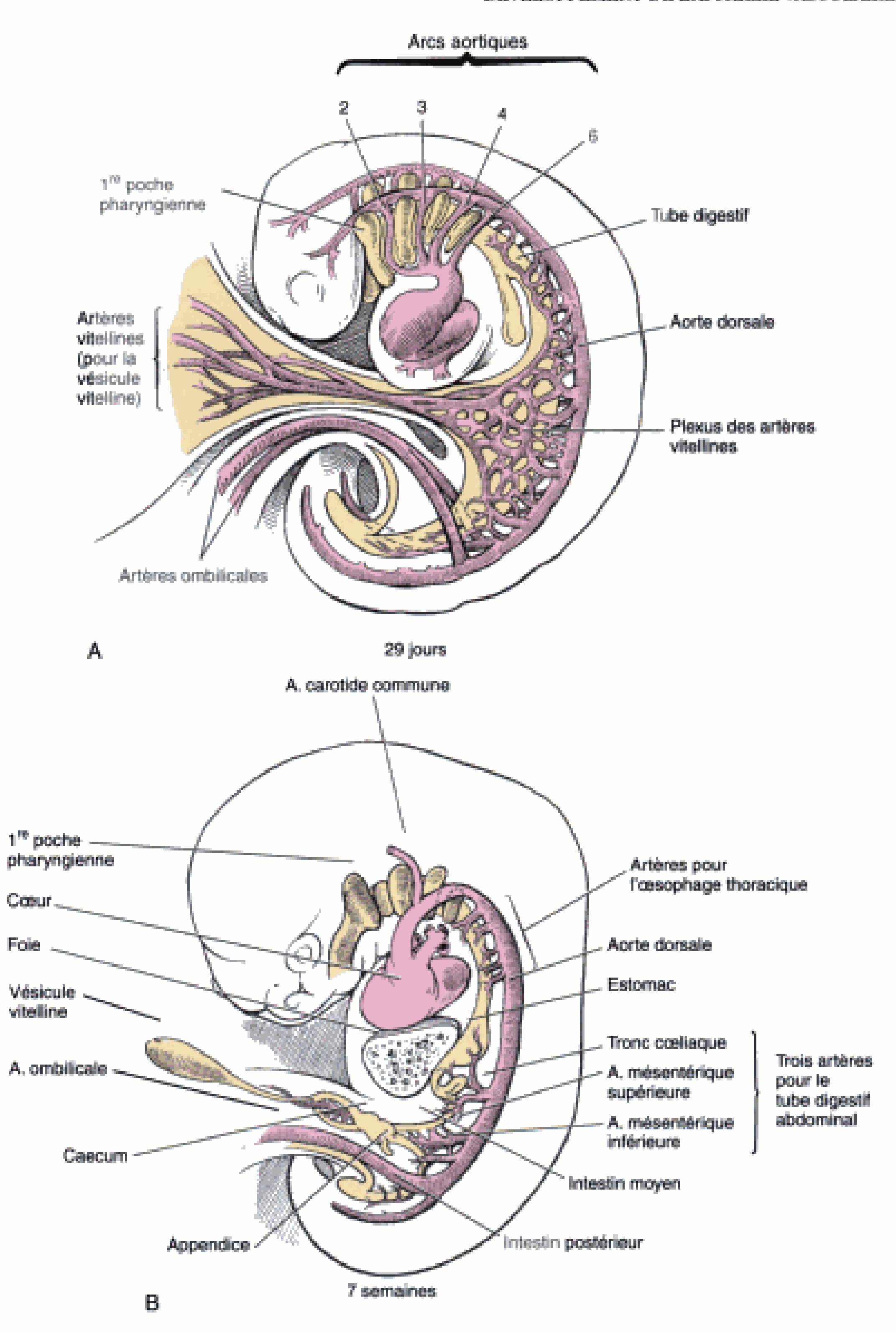


Fig. 8.5 Développement des branches ventrales de l'aorte destinées au tube digestif et à ses dérivés. *A*, Au cours de la quatrième semaine, une multitude d'artères vitellines émergent de la face ventrale des aortes dorsales pour se distribuer à la vésicule vitelline. *B*, Après la fusion des aortes dorsales, à la fin de la quatrième semaine, beaucoup de canaux vitellins disparaissent, réduisant le nombre final à environ cinq, dans la région thoracique, et à trois (le tronc coeliaque et les artères mésentériques supérieure et inférieure), dans la région abdominale.

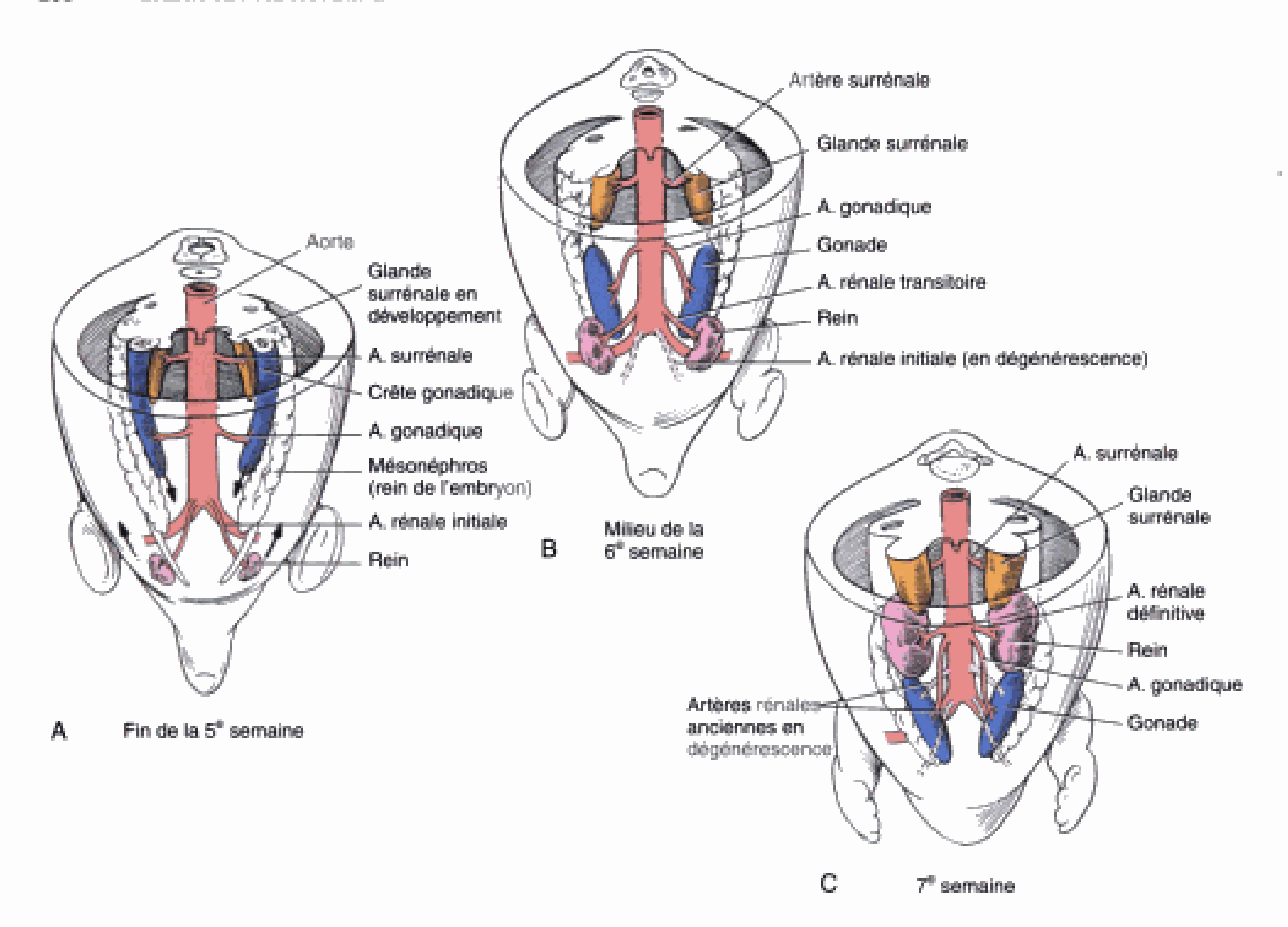


Fig. 8.6 Développement des branches latérales de l'aorte abdominale. *A*, Les branches latérales de l'aorte dorsale vascularisent les glandes surrénales, les gonades et les reins. Au cours de la sixième semaine, les gonades commencent à descendre alors que les reins montent. *B*, *C*, L'artère gonadique s'allonge au cours de la migration de la gonade alors que la vascularisation du rein, au cours de son trajet ascendant, est assurée par une succession de nouvelles branches aortiques de plus en plus crâniales. Les artères surrénales restent en place.

face ventrale de l'aorte dorsale. Ces vaisseaux perdent par la suite leur connexion avec la vésicule vitelline en devenant les artères qui fournissent le sang de l'aorte dorsale au tractus gastro-intestinal.

Habituellement, environ cinq paires de ces artères se mettent en place crânialement au diaphragme ; elles s'anastomosent avec l'aorte dorsale, à des niveaux variables, et se distribuent à l'œsophage thoracique. Caudalement au diaphragme, trois paires d'artères importantes se développent pour se distribuer à des régions spécifiques du tractus digestif abdominal en formation. Les territoires de distribution de ces trois artères constituent la base de la division du tractus gastro-intestinal abdominal en trois régions embryologiques : l'**intestin abdominal antérieur, l'intestin moyen et l'intestin postérieur.**

La plus supérieure des trois artères vitellines abdominales, le **tronc cœliaque**, rejoint initialement l'aorte dorsale au niveau de la septième vertèbre cervicale. Cette connexion descend ensuite jusqu'au niveau de la douzième vertèbre thoracique et émet des branches qui se destinent non seulement à la partie abdominale de l'intestin primitif antérieur, depuis l'œsophage abdominal jusqu'au segment descendant du duodénum, mais également à diverses expansions embryologiques de l'intestin primitif antérieur, à savoir, le foie, le pancréas et la vésicule biliaire. Le tronc cœliaque donne aussi une grosse branche à la rate ; celle-ci est un dérivé mésodermique du mésogastre dorsal (voir Ch. 9). (Le mésogastre dorsal est la portion du méso dorsal à laquelle est suspendu l'estomac.)

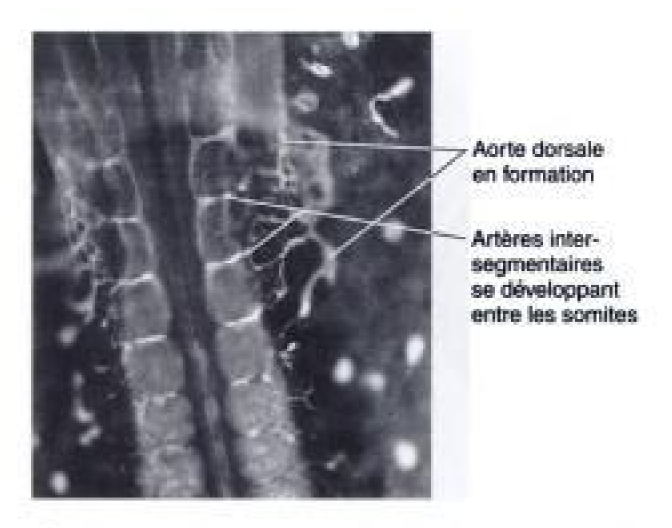


Fig. 8.7 Les artères intersegmentaires se détachent des aortes dorsales et s'insinuent entre les somites dès le début de leur développement, près de la ligne médiane. (De Coffin D, Poole TJ. 1988. Embryonic vascular development : Immunohistochemical identification of the origin and subsequent morphogenesis of the major vessel primordia of quail embryos. Development 102 : 735.)

La seconde artère vitelline abdominale, l'**artère mésentérique supérieure**, rejoint initialement l'aorte dorsale à hauteur du deuxième segment thoracique ; ultérieurement, cette connexion se situera au niveau du premier segment lombaire. Cette artère se distribue à l'intestin primitif moyen, depuis la partie descendante du duodénum jusqu'en un endroit du côlon transverse voisin de l'angle colique gauche.

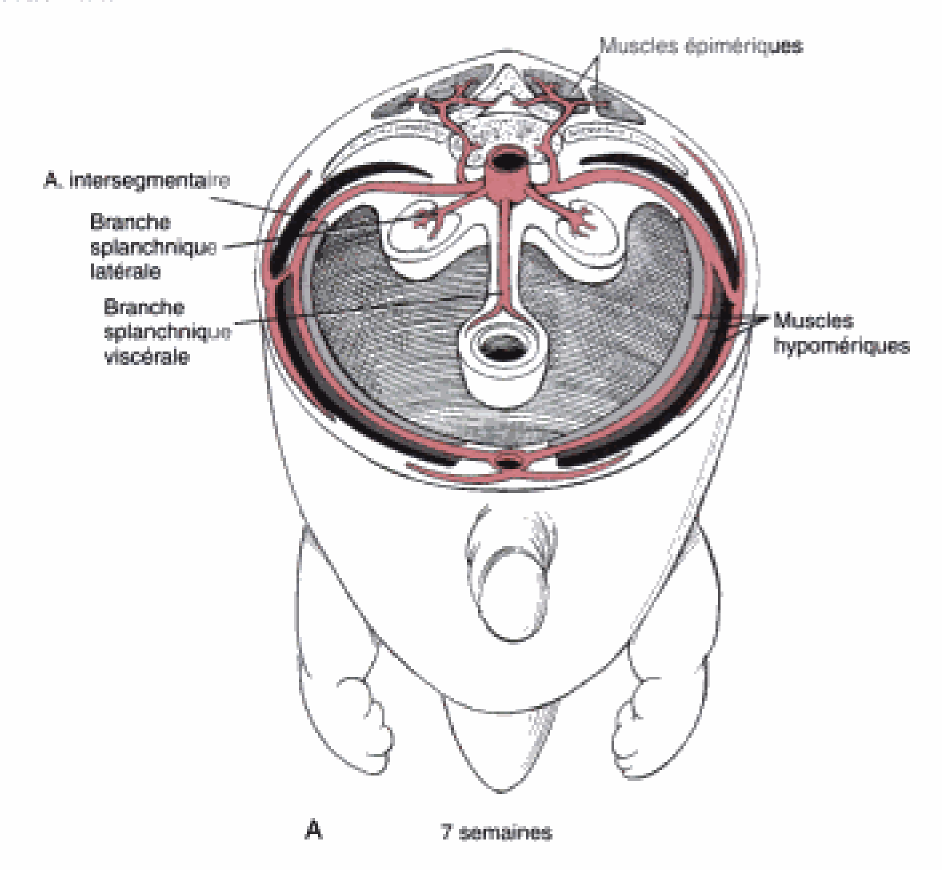
La troisième et dernière artère vitelline abdominale, l'**artère mésentérique inférieure**, s'abouche, au début, avec l'aorte dorsale, au niveau du douzième segment thoracique, et descend ensuite jusqu'à hauteur du troisième segment lombaire. Elle se rend à l'intestin primitif postérieur, soit la portion distale du côlon transverse, le côlon descendant, le côlon sigmoïde, le rectum ainsi que la portion supérieure du canal anal. (Comme décrit dans le Ch. 9, l'extrémité inférieure du canal anorectal reçoit des branches des artères iliaques.)

Les branches latérales de l'aorte descendante vascularisent les glandes surrénales, les gonades et les reins

Les glandes surrénales, les gonades et les reins sont vascularisés par des branches latérales de l'aorte descendante. Cependant, comme indiqué dans la figure 8.6, ces trois organes et leurs trois artères ont une histoire embryologique relativement différente les unes des autres. Les glandes surrénales se constituent dans la paroi postérieure du tronc, entre les sixième et douzième segments thoraciques, et sont vascularisées essentiellement par une branche latérale de l'aorte née au niveau lombaire supérieur. Elles reçoivent habituellement aussi des branches des artères rénale et phrénique inférieure mais celles qui viennent de l'aorte, les **artères surrénales,** constituent la source principale. Ces glandes et leurs artères se développent sur place. Les gonades présomptives sont vascularisées par les **artères gonadiques** qui se détachent, à l'origine, à hauteur du dixième segment thoracique. Les gonades descendent au cours de leur développement mais les artères gonadiques restent fixes au niveau du troisième ou du quatrième segment lombaire. Lorsque les gonades (surtout les testicules) poursuivent leur descente, les artères gonadiques s'allongent pour les accompagner. À l'inverse, les reins définitifs se forment dans la région sacrale et se déplacent vers le haut, vers un site lombaire, juste en dessous de la glande surrénale. Au cours de leur migration, ils sont vascularisés par une série d'artères successives et transitoires qui se détachent de l'aorte à des niveaux de plus en plus élevés. Ces artères ne s'allongent pas pour suivre les reins dans leur trajet ascendant mais dégénèrent et sont remplacées par d'autres. La paire finale, qui constitue les **artères rénales** définitives, naît dans la région lombaire supérieure. Occasionnellement, une paire d'artères rénales accessoires persistent à un niveau inférieur.

Les artères intersegmentaires se détachent de la face postéro-latérale de l'aorte descendante et se distribuent aux dérivés des somites

À la fin de la troisième semaine, de petites artères se détachent de la face postéro-latérale de l'aorte dorsale, entre les niveaux cervicaux et sacraux et elles grandissent dans les espaces entre les somites en voie de développement (Fig. 8.7). Dans les régions **cervicale, thoracique** et **lombaire**, une branche dorsale de chacune d'elles vascularise, à la fois, le tube neural et les épimères à l'origine des muscles profonds du dos (Fig. 8.8A). Des rameaux cutanés de ces artères se rendent également à la peau du cou et du dos. La branche ventrale de chacune de ces artères intersegmentaires se destine aux muscles hypomères et à la peau correspondante. Dans la région **thoracique**, ces branches ventrales deviennent les **artères intercostales** avec leurs rameaux cutanés, alors que dans les régions lombaire et



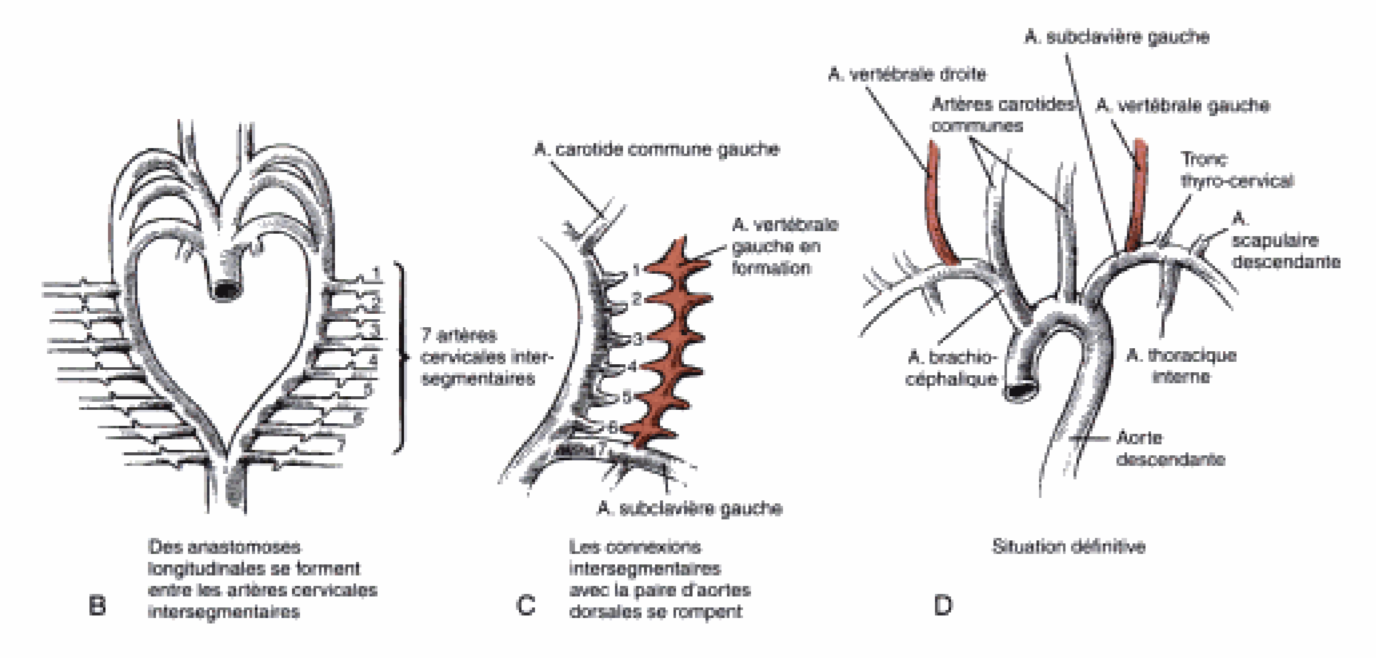


Fig. 8.8 Développement de la circulation artérielle de la paroi du tronc. *A*, Système des artères intersegmentaires dans la région du tronc. Des branches paires de ces artères se distribuent aux parois postérieure, latérale et antérieure du corps, à la musculature, à la colonne vertébrale et à la moelle épinière. *B-D*, L'artère vertébrale se constitue par la réunion d'anastomoses longitudinales disposées entre les artères cervicales intersegmentaires, depuis la première jusqu'à la septième.

sacrale, elles deviennent les **artères lombaires** et **sacrales latérales**. Le court prolongement de l'aorte dorsale, au-delà de sa bifurcation en artères iliaques communes, est appelé **artère sacrale médiane**.

Dans la région cervicale, les artères intersegmentaires s'anastomosent les unes aux autres pour constituer un schéma de vascularisation plus complexe (voir Fig. 8.8*B*). Les **artères vertébrales**, paires, proviennent d'anastomoses longitudinales qui s'unissent pour former un vaisseau qui perd secondairement ses connexions intersegmentaires avec l'aorte. Les **artères cervicale profonde**, **cervicale ascendante**, **intercostale supérieure**, **thoracique interne** et **épigastriques inférieure et supérieure** se développent également à partir d'anastomoses entre les artères intersegmentaires.

Les artères ombilicales s'unissent initialement aux aortes dorsales puis leur origine se déplace vers les artères iliaques internes

Les **artères ombilicales** droite et gauche se développent dans le pédicule embryonnaire, au début de la quatrième semaine, et sont donc parmi les premières artères à se constituer. Elles représentent, à l'origine, une connexion avec la paire d'aortes dorsales au niveau de la région sacrale (voir Fig. 8.5*A*). Ces connexions perdent cependant leur perméabilité au cours de la cinquième semaine et les artères ombilicales présentent une nouvelle anastomose avec une paire de branches, appelées **artères iliaques internes**, de la cinquième artère lombaire intersegmentaire. Les artères iliaques internes se distribuent aux organes du bassin et (initialement) au bourgeon du membre inférieur. Comme indiqué ci-dessous, les cinquièmes artères lombaires intersegmentaires donnent également les **artères iliaques externes**. Au côté proximal de ces branches, la cinquième artère lombaire intersegmentaire devient l'**artère iliaque commune** (voir Fig. 8.10).

Les artères des membres se forment par remaniement des artères intersegmentaires

Comme indiqué ci-dessus, les artères des membres en voie de développement proviennent, en ordre principal, de la septième cervicale intersegmentaire, pour le membre supérieur, et de la cinquième lombaire intersegmentaire, pour le membre inférieur. Initialement, ces artères se distribuent à chaque bourgeon de membre en rejoignant une **artère axiale** qui se développe le long de l'axe central du bourgeon (Fig. 8.9 et 8.10). Dans le membre supérieur, l'artère axiale donnera l'**artère brachiale**, au niveau du bras, et l'**artère interosseuse antérieure**, à hauteur de l'avant-bras, et représente, par conséquent, la principale source de sang du membre. Dans la main, une petite partie de l'artère axiale persiste comme **arcade palmaire profonde**. Les autres artères du membre supérieur, à savoir les **artères radiale, médiane** et **ulnaire**, représentent en partie des branches de l'artère axiale.

Dans le membre inférieur, au contraire, l'artère axiale — qui est la continuation distale de l'artère iliaque interne — dégénère presque entièrement. La circulation définitive provient presque exclusivement de l'**artère iliaque externe** qui, comme indiqué plus haut, se détache comme nouvelle branche de la cinquième lombaire intersegmentaire (voir Fig. 8.10). L'artère axiale persiste sous la forme de trois vestiges : la petite **artère sciatique (ischiatique)**, qui se distribue au nerf sciatique, dans la région postérieure de la cuisse, un segment de l'**artère poplitée** et une section de l'**artère fibulaire**, dans la jambe. Pratiquement toutes les artères du membre inférieur sont des branches collatérales de l'artère iliaque externe.

LA CIRCULATION VEINEUSE PRIMITIVE EMBRYONNAIRE EST DIVISÉE EN TROIS SYSTÈMES : UN VITELLIN, UN OMBILICAL ET UN CARDINAL

L'embryon possède trois grands systèmes veineux qui remplissent différentes fonctions. Le **système vitellin** draine le tractus gastro-intestinal et les dérivés de l'intestin ; le **système ombilical** transporte le sang oxygéné venant du placenta et le **système cardinal** recueille le sang de la tête, du cou et de la paroi du corps. À l'origine, ces trois systèmes sont bilatéraux et symétriques et convergent vers les cornes droite et gauche du sinus veineux (Fig. 8.11*A* et 8.12 ; voir aussi Fig. 7.5). Cependant, le changement du retour veineux systémique vers l'oreillette droite (voir Ch. 7) est à la base d'une transformation profonde de ces trois systèmes pour arriver à la situation rencontrée chez l'adulte.

Le système vitellin est à l'origine des sinusoïdes hépatiques, du système porte et d'une portion de la veine cave inférieure

Comme les artères homonymes, les veines vitellines proviennent d'un plexus capillaire de la vésicule vitel-

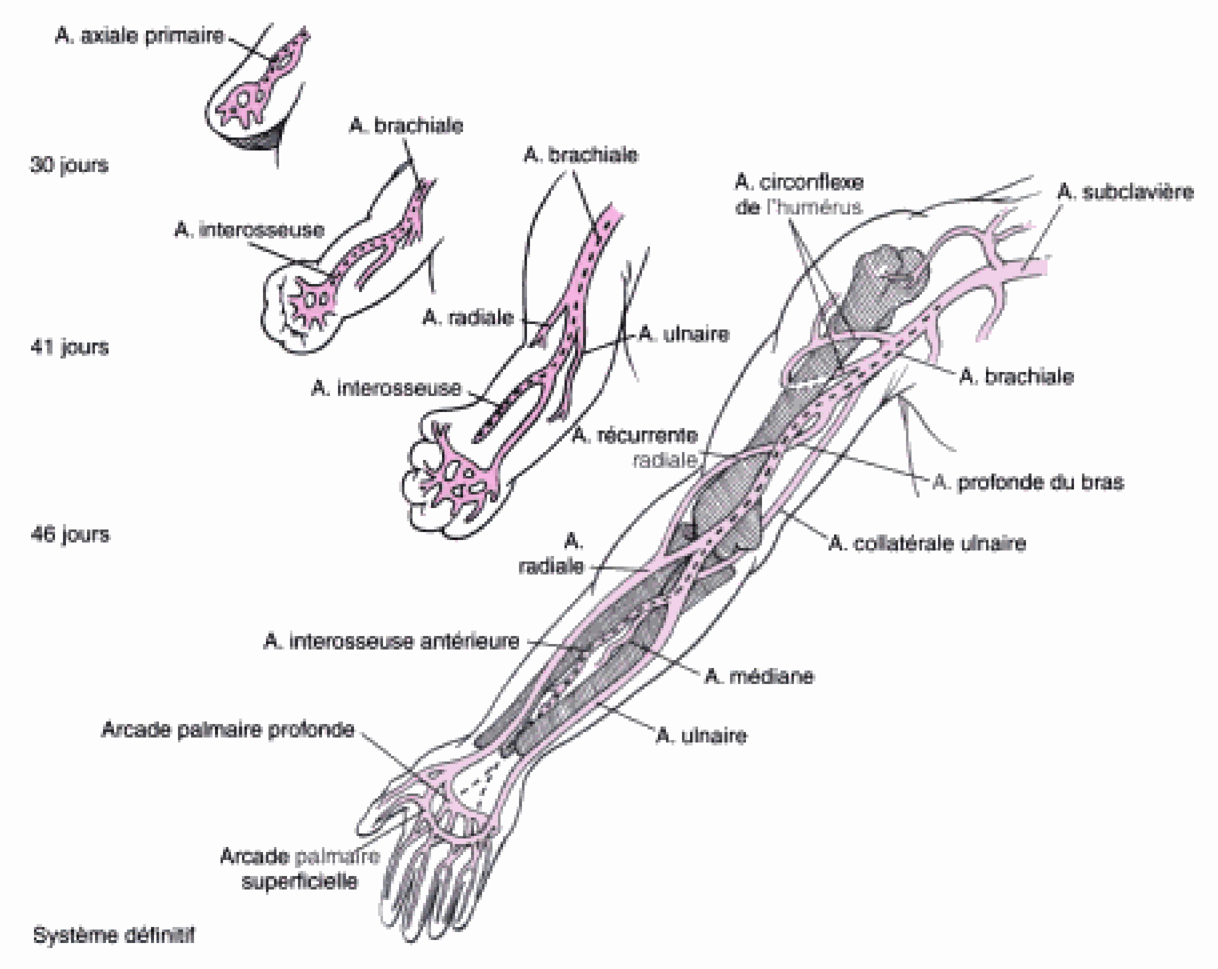


Fig. 8.9 Développement du système artériel du membre supérieur. Les septièmes artères cervicales intersegmentaires grandissent dans les bourgeons de membre pour donner naissance aux artères axiales des membres supérieurs en voie de développement. L'artère axiale est à l'origine des artères subclavière, axillaire, brachiale et interosseuse antérieure ainsi que de l'arcade palmaire profonde. Les autres artères sont des branches collatérales de l'artère axiale.

line et forment une partie de l'appareil circulatoire de l'intestin en voie de développement et de ses dérivés. Au début, le système vitellin se vide dans les cornes sinusales du coeur par l'intermédiaire d'une paire de **veines vitellines** symétriques (voir Fig. 8.11*A*). Les plexus vitellins droit et gauche se développent également dans le septum transversum et s'anastomosent avec les veines vitellines (voir Fig. 8.11*B*). Les vaisseaux de ces plexus sont entourés par les cordons hépatiques en voie formation et deviennent les **sinusoïdes hépatiques**, un réseau dense d'espaces veineux. Lorsque régresse la corne gauche du sinus pour devenir le sinus coronaire, la veine vitelline gauche se réduit également pour disparaître complètement, au niveau du sinus veineux, au troisième mois. Le sang du côté gauche des viscères abdominaux est alors drainé à travers la veine vitelline droite, par l'intermédiaire d'une série d'anastomoses transversales qui se sont mises en place dans le parenchyme hépatique et autour de l'intestin antérieur primitif (voir Fig. 8.11*C*).

Lorsque la veine vitelline gauche a perdu toute connexion avec le coeur, l'entièreté du sang du système vitellin retourne par la veine vitelline droite qui s'est élargie (voir Fig. 8.11*C*). Le segment *supérieur* de cette veine (compris entre le foie et le coeur) devient la portion terminale de la veine cave inférieure (VCI) (voir Fig. 8.12*E*). Dans l'intervalle, un canal oblique, unique, parmi les anastomoses hépatiques devient prépondérant et s'ouvre directement dans la VCI naissante. Comme décrit ci-dessous, l'existence de ce passage, le **conduit veineux**, est capital durant la vie foetale, car il reçoit le sang oxygéné du système ombilical et en assure le passage immédiat vers l'oreillette droite.

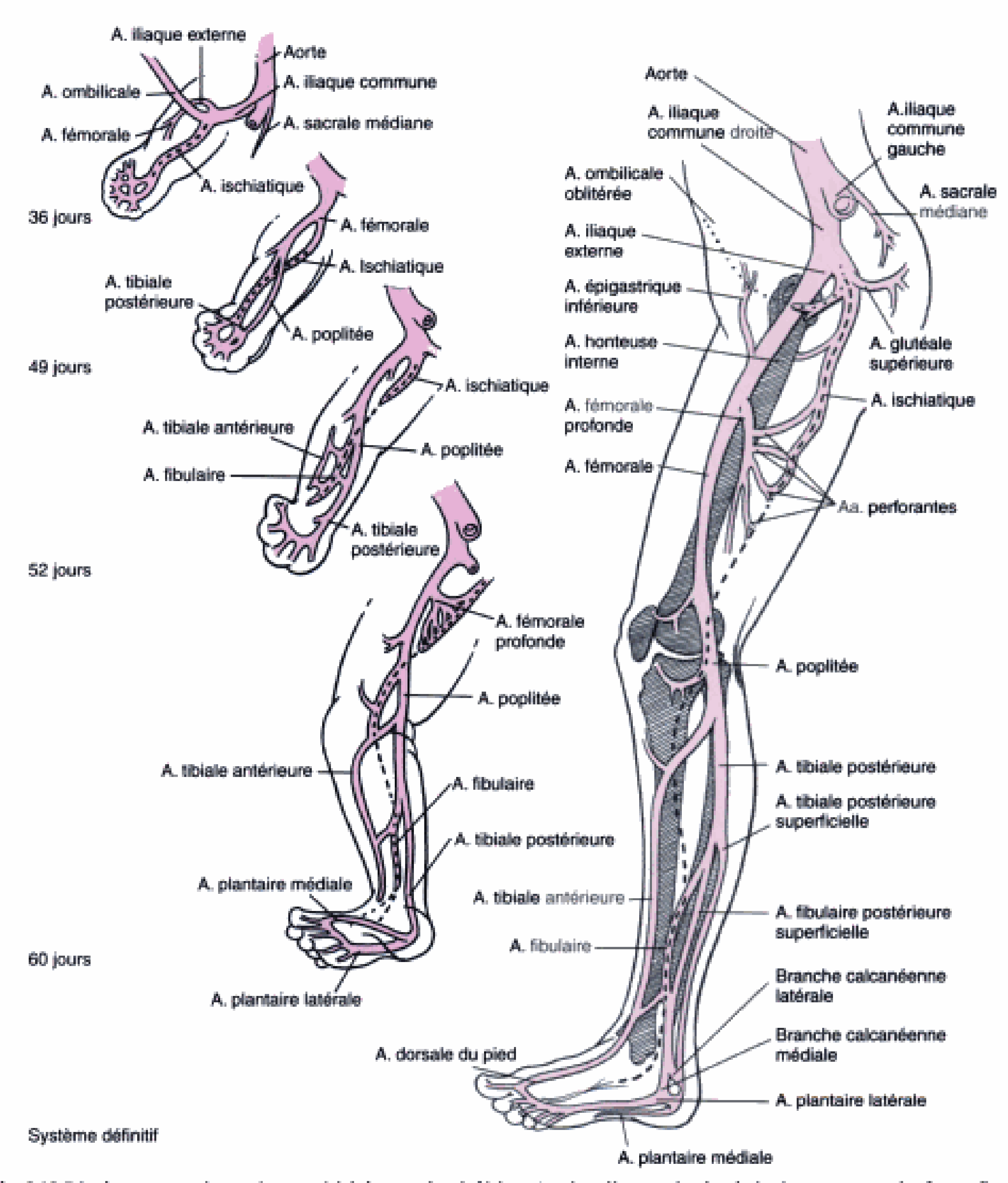


Fig. 8.10 Développement du système artériel du membre inférieur. La cinquième artère lombaire intersegmentaire forme l'artère axiale du membre inférieur. Chez l'adulte, les seuls reliquats de ce vaisseau sont l'artère ischiatique, un court segment de l'artère poplitée et l'artère fibulaire (péronière).

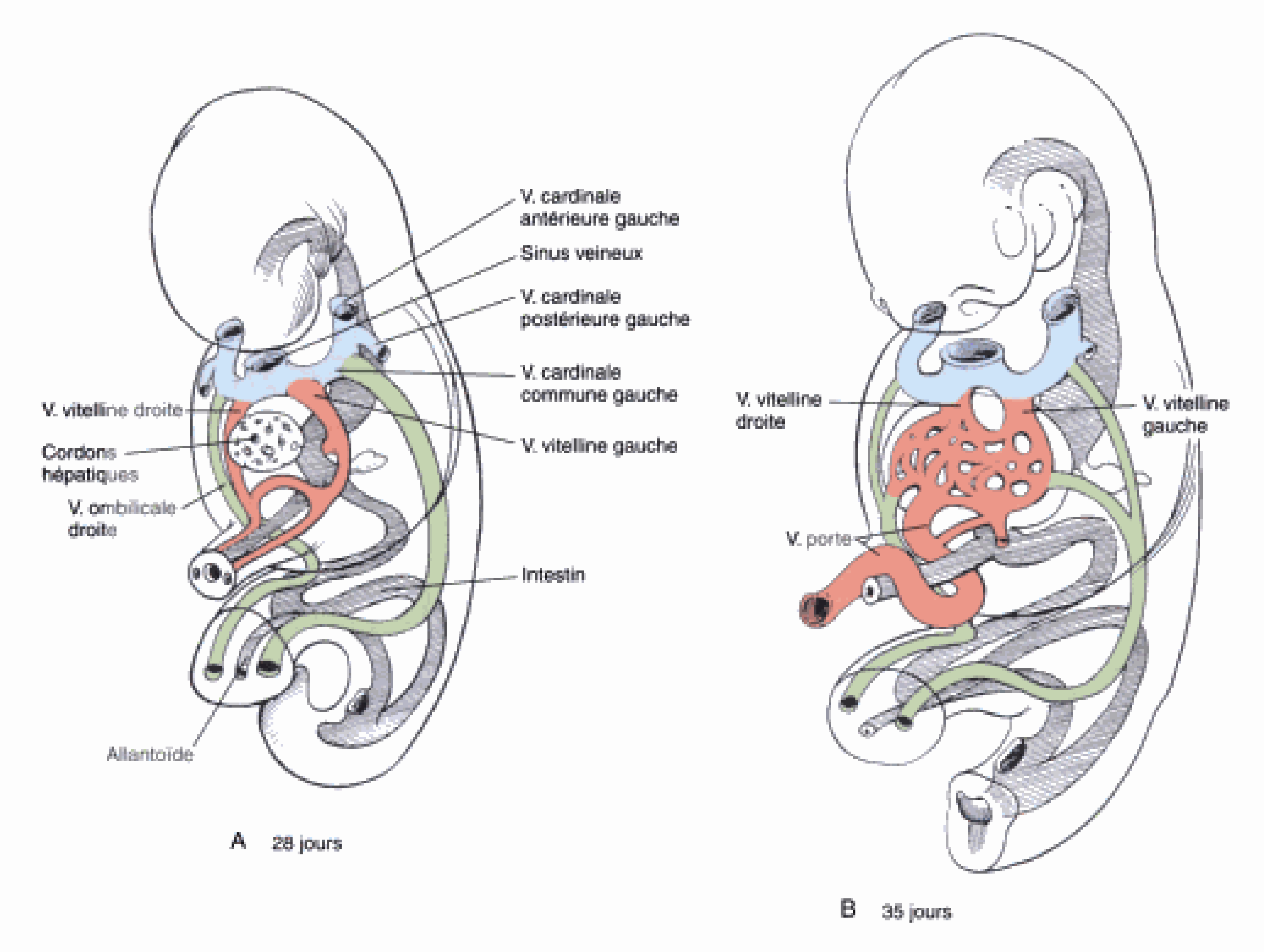


Fig. 8 — 11 *A-D*. Devenir des veines vitellines et ombilicales. Les veines vitellines droite et gauche forment un système porte qui recueille le sang de la partie abdominale de l'intestin antérieur primitif, de l'intestin moyen et de la partie supérieure du canal ano-rectal (.../...)

Les veines vitellines situées en dessous du foie régressent au cours des deuxième et troisième mois à l'exception de la portion de la veine vitelline droite située juste en dessous du foie et de quelques anastomoses ventrales et proximales entre les veines vitellines droite et gauche (voir Fig. 8.11*B*). Ces veines deviennent les canaux principaux du **système porte** par lequel le sang du tractus gastro-intestinal gagne les sinusoïdes hépatiques. Le segment de la veine vitelline droite situé en dessous du foie devient la **veine porte et la veine mésentérique supérieure** (voir Fig. 8.11*C*, *D*). Les branches qui persistent drainent la partie abdominale de l'intestin antérieur primitif (à savoir, le segment abdominal de l'oesophage, l'estomac, la vésicule biliaire, le duodénum et le pancréas) et l'intestin moyen primitif. Les principales anastomoses entre les veines vitellines droite et gauche sont transformées de manière à permettre le retour du sang dans la partie distale de la veine porte par l'intermédiaire de deux veines : la **veine splénique**, qui draine la rate, une partie de l'estomac et le grand omentum (voir Ch. 9), et la **veine mésentérique inférieure,** dont l'intestin primitif postérieur est tributaire.

La veine ombilicale droite disparaît et la veine ombilicale gauche s'anastomose avec le conduit veineux

À l'inverse du système vitellin où régresse la veine vitelline gauche, c'est la veine ombilicale *droite* qui s'oblitère complètement au cours du second mois alors que la veine ombilicale *gauche* persiste (voir Fig. 8.11). Dans le même temps, cependant, cette dernière perd sa connexion avec

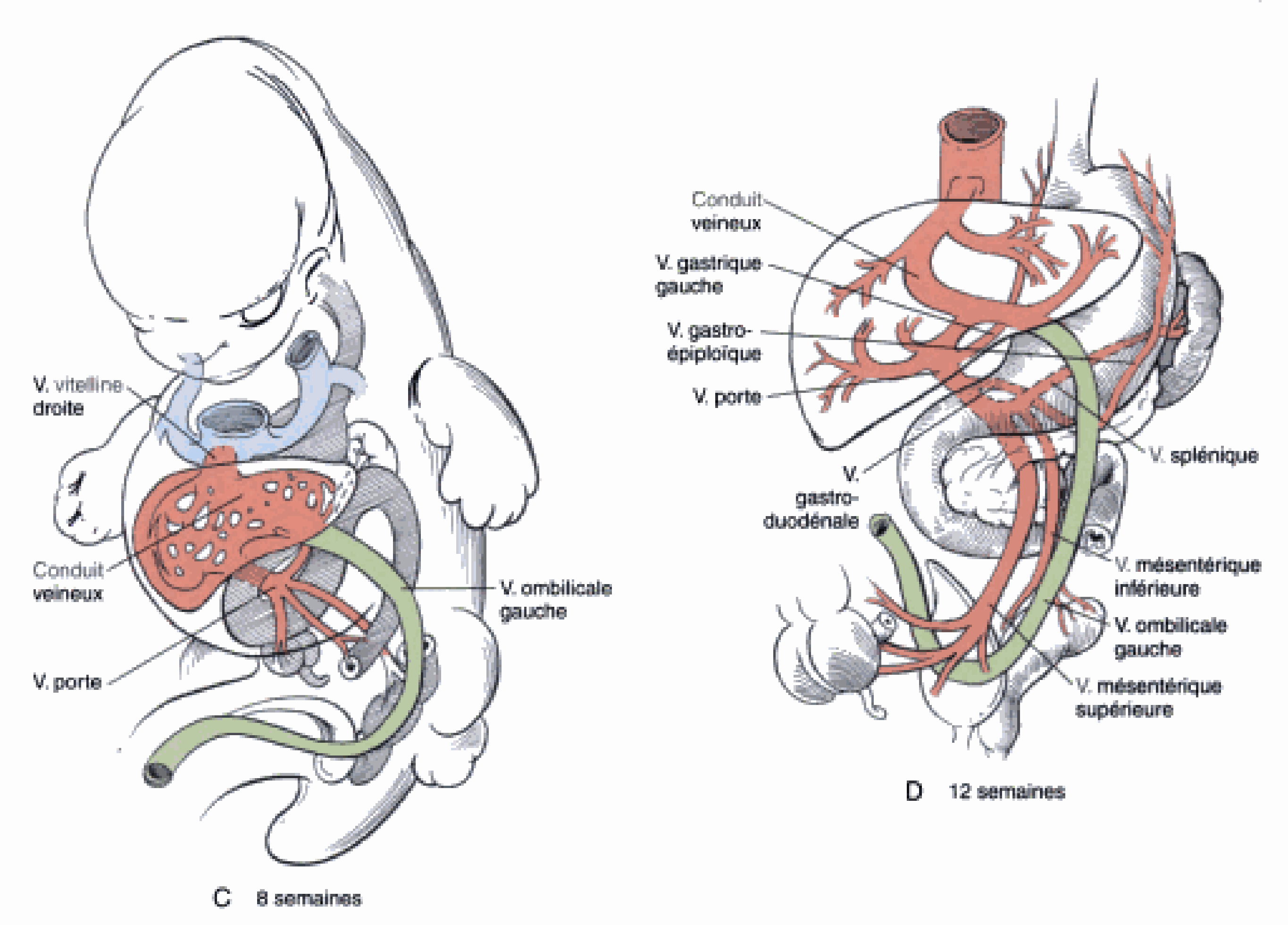


Fig. 8 — 11 (*suite*). La veine ombilicale droite disparaît mais la veine ombilicale gauche s'anastomose, dans le foie, avec le conduit veineux, établissant ainsi un shunt entre le sang oxygéné venu du placenta et la veine cave inférieure qui s'ouvre dans la partie droite du coeur.

la corne gauche du sinus et forme une nouvelle anastomose avec le conduit veineux. Le sang oxygéné issu du placenta rejoint donc le coeur par cette seule veine ombilicale et le conduit veineux. Comme mentionné à la fin du présent chapitre, le conduit veineux se ferme peu après la naissance, supprimant ce shunt à travers le foie.

Le système cardinal postérieur est augmenté puis remplacé par les paires de veines subcardinales et supracardinales

Ainsi qu'il apparaît dans la figure 8.12*A*, le système bilatéral, symétrique, des veines cardinales, qui se développe au cours des troisième et quatrième semaines pour drainer la tête, le cou et la paroi du corps, comprend les **veines**, paires, **cardinales antérieures (supérieures)** et **postérieures (inférieures)**. Celles-ci se réunissent, près du coeur, pour former les courtes **veines cardinales communes** qui s'ouvrent dans les cornes du sinus.

Les veines cardinales postérieures sont suppléées et plus tard largement remplacées par deux paires de veines supplémentaires, les **subcardinales** et les **supracardinales**, qui apparaissent dans le corps au côté médial des veines cardinales postérieures. Ces deux systèmes, comme les veines cardinales antérieures et postérieures, sont bilatéraux et symétriques à l'origine mais vont subir de profonds remaniements au cours du développement.

Le système subcardinal draine des structures médio-dorsales de la paroi du corps mais, principalement, les reins et les gonades. Les veines subcardinales droite et gauche émergent de la base des veines cardinales postérieures, à la fin de la sixième semaine, et

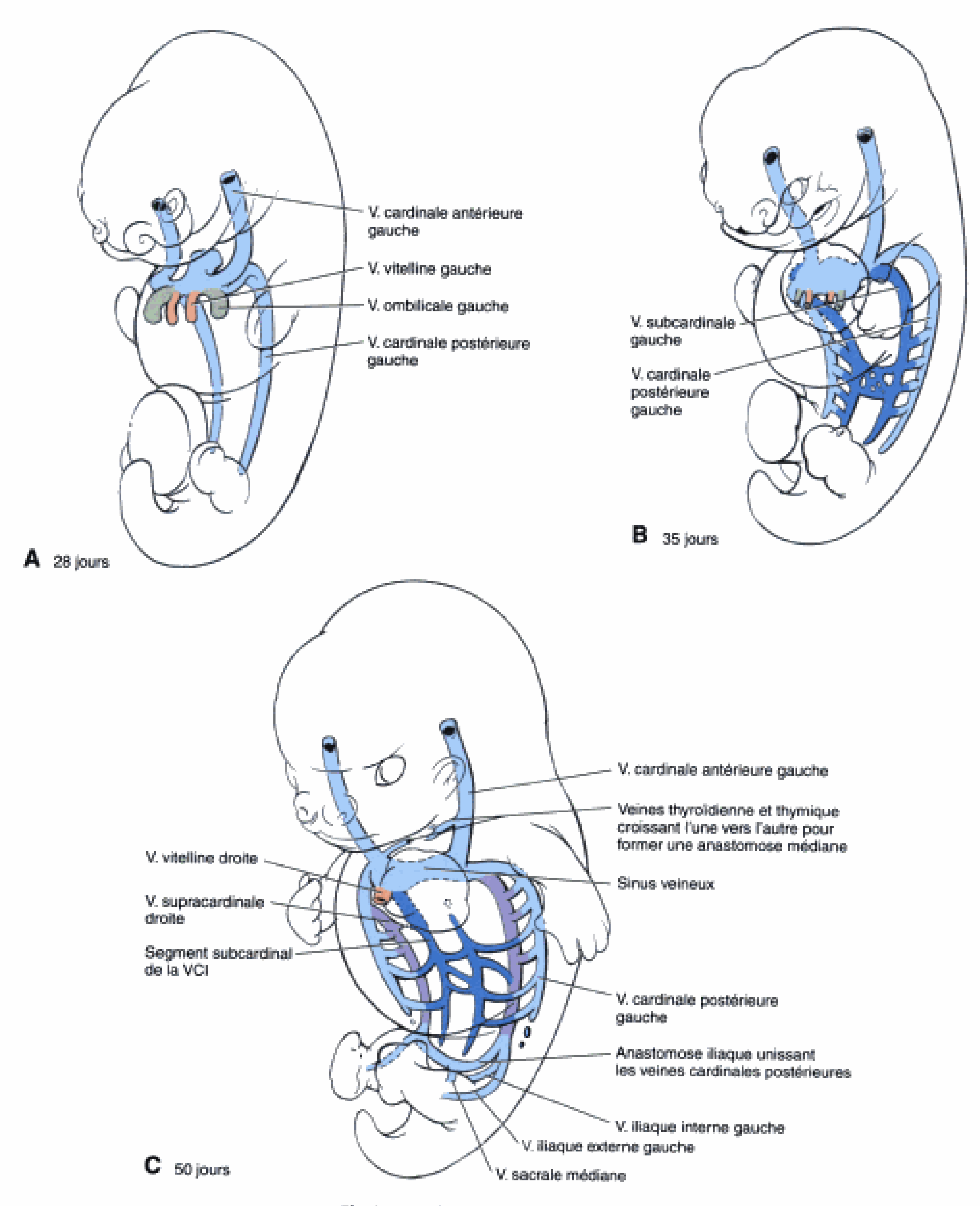


Fig. 8.12 Voir légende sur la page opposée

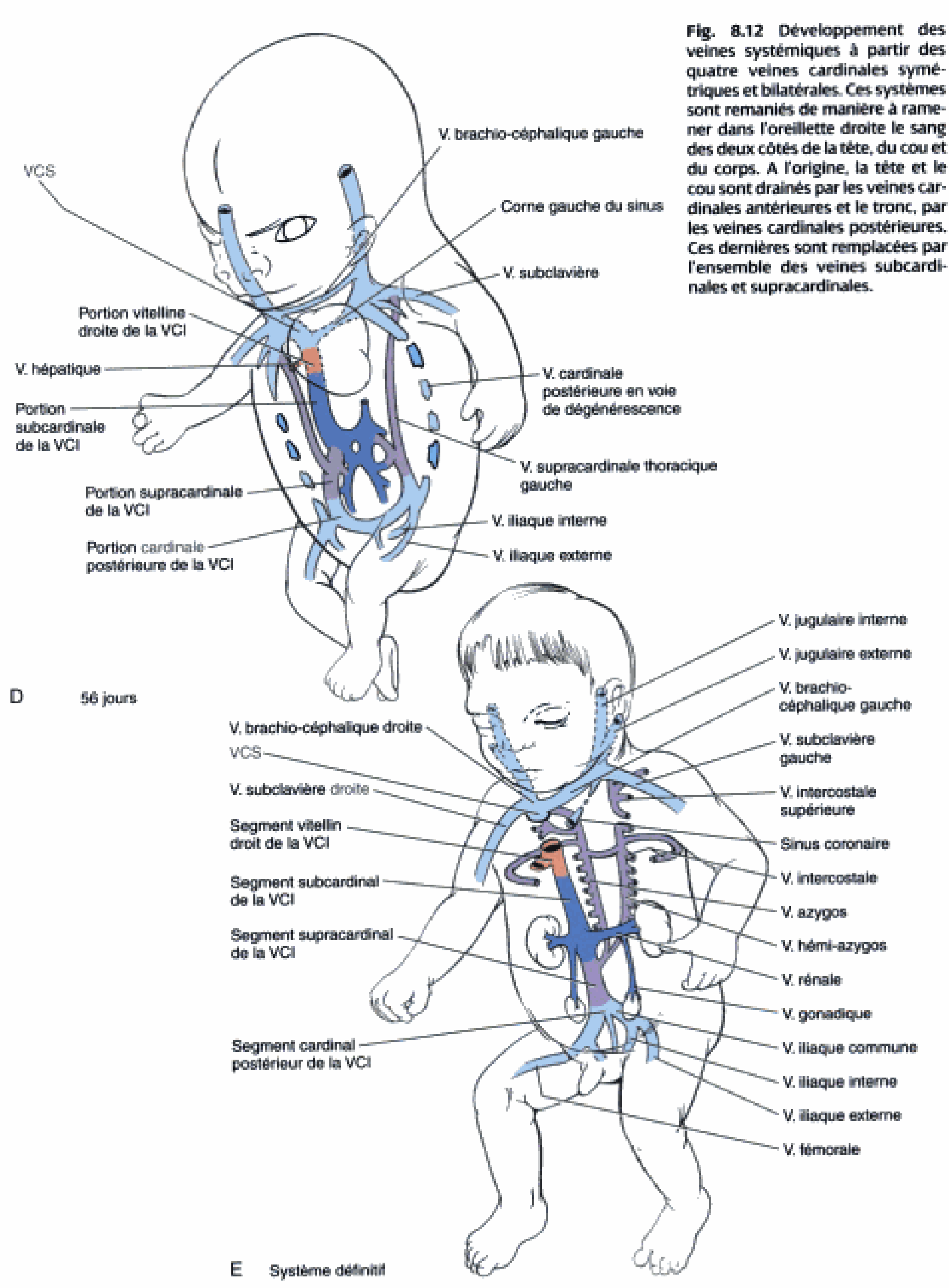


Fig. 8.12 Développement des veines systémiques à partir des quatre veines cardinales symétriques et bilatérales. Ces systèmes sont remaniés de manière à ramener dans l'oreillette droite le sang des deux côtés de la tête, du cou et du corps. A l'origine, la tête et le cou sont drainés par les veines cardinales antérieures et le tronc, par les veines cardinales postérieures. Ces dernières sont remplacées par l'ensemble des veines subcardinales et supracardinales.

croissent en direction caudale, dans la paroi médio-dorsale du corps (voir Fig. 8.12*B*). Au cours des septième et huitième semaines, ces veines subcardinales présentent de nombreuses anastomoses médianes qui les unissent l'une à l'autre ainsi que quelques anastomoses latérales avec les veines cardinales postérieures. Cependant, les segments longitudinaux de la veine subcardinale gauche régressent bientôt, de sorte que, dès la neuvième semaine, les structures de la moitié gauche du corps tributaires du système subcardinal sont uniquement drainées, par l'intermédiaire de canaux anastomotiques transversaux, dans la veine subcardinale droite. Dans le même temps, la veine subcardinale perd sa connexion initiale avec la veine cardinale postérieure et développe une nouvelle anastomose avec le segment de la veine vitelline droite situé juste en dessous du coeur pour constituer la partie de la veine cave inférieure comprise entre le foie et les reins (voir Fig. 8.12*C-E*). Suite à ce processus de remaniement, les organes qui, à l'origine, étaient drainés par les veines subcardinales droite et gauche deviennent tributaires de la VCI pour rejoindre le coeur droit.

Le système subcardinal est à l'origine d'une portion de la VCI et du segment du système azygos qui draine la paroi thoracique. Pendant que le système subcardinal se remanie, une nouvelle paire de veines, les supracardinales, naissent de la base des veines cardinales postérieures et se développent, en direction caudale, sur le versant médial de ces dernières (voir Fig. 8.12*C*). Ces veines drainent la paroi du corps par l'intermédiaire des **veines intercostales**, segmentaires, qui reprennent donc la fonction des veines cardinales postérieures. Les portions thoracique et abdominale des veines supracardinales sont, chez l'adulte, à l'origine de constituants veineux distincts et seront, de ce fait, décrites séparément.

Pendant que les veines supracardinales se mettent en place, les veines cardinales postérieures s'oblitèrent sur la majeure partie de leur trajet (voir Fig. 8.12*C-D*). Les portions les plus caudales des veines cardinales postérieures (y compris une grosse anastomose médiane) persistent mais la connexion originale avec le coeur disparaît ; elles forment une nouvelle anastomose avec les veines supracardinales. Ce reliquat caudal des veines cardinales postérieures est à l'origine des veines iliaques communes et du segment le plus caudal de la VCI. Les veines iliaques communes donnent naissance aux veines iliaques internes et externes qui se développent pour drainer les organes pelviens et les membres inférieurs.

Dans la région de l'abdomen, le remaniement du système supracardinal commence par l'oblitération de la portion inférieure de la veine supracardinale gauche (voir Fig. 8.12*D, E*). Le segment abdominal restant de la veine supracardinale droite s'anastomose alors avec la veine subcardinale droite pour former le segment de la VCI situé juste en dessous des reins.

Le segment thoracique du système supracardinal draine la paroi thoracique par une série de **veines intercostales**. Initialement, les portions thoraciques des veines supracardinales s'ouvraient dans les veines cardinales postérieures droite et gauche et étaient connectées l'une à l'autre par des anastomoses médianes. Cependant, la partie thoracique de la veine supracardinale gauche, appelée **veine hémi-azygos**, perd rapidement sa connexion avec la veine cardinale postérieure gauche et avec la corne gauche du sinus pour se collecter ensuite dans le système supracardinal droit (voir Fig. 8.12*E*). Le segment restant de la veine supracardinale inférieure droite perd également sa communication originale avec la veine cardinale postérieure pour établir une nouvelle anastomose avec le segment de la veine cave supérieure dérivé de la veine cardinale antérieure (lequel, à son tour, s'ouvre dans le coeur par l'intermédiaire d'un segment représentant un petit reliquat de la veine cardinale commune droite). La veine supracardinale droite est maintenant appelée **veine azygos**. Celle-ci, comme la veine hémi-azygos, s'ouvre dans l'oreillette droite par l'intermédiaire de la veine cave supérieure (voir Fig. 8.12*E*).

La VCI définitive est construite à partir des restes de quatre systèmes séparés. La figure 8.12*E* montre les origines des quatre portions de la VCI. Il s'agit, de haut en bas, (1) de la veine vitelline droite, qui fournit le segment terminal ; (2) de la veine subcardinale droite, qui donne la partie comprise entre le foie et les reins ; (3) de la veine supracardinale droite, qui constitue le tronçon abdominal inférieur aux reins et (4) des veines cardinales postérieures droite et gauche qui, avec l'anastomose médiane qui les unit, forme la portion sacrale.

Le sang de la tête et du cou est drainé par les veines cardinales antérieures

Les veines cardinales antérieures droite et gauche s'ouvrent, à l'origine, dans les cornes du sinus, par l'intermédiaire des veines cardinales communes droite et gauche (voir Fig. 8.12*A-D*). Cependant, la connexion proximale de la veine cardinale antérieure gauche avec la corne correspondante du sinus régresse rapidement, ne laissant persister qu'un petit résidu, disposé directement sur le coeur, la **veine oblique de l'oreillette gauche** (voir Fig. 8.12*E* ; Ch. 7 et Fig. 7.10). Cette petite veine collecte

le sang de la région de l'oreillette gauche du coeur et s'ouvre directement dans le sinus coronaire qui est un vestige de la corne gauche du sinus.

Les portions crâniales des veines cardinales antérieures sont à l'origine, dans la région cervicale, des **veines jugulaires internes** alors que des plexus capillaires de la face rejoignent ces dernières pour constituer les **veines jugulaires externes**. Simultanément, une anastomose médiane, unissant les veines cardinales antérieures droite et gauche, se développe à partir des veines thymique et thyroïdienne (voir Fig. 8.12*C-E*). Une fois que la veine cardinale antérieure gauche a perdu sa connexion avec le coeur, tout le sang du côté gauche de la tête et du cou est envoyé dans la veine cardinale antérieure droite par l'intermédiaire de cette anastomose. La **veine subclavière**, qui se forme par coalescence du plexus veineux du bourgeon du membre supérieur gauche, s'ouvre également dans la partie proximale de la veine cardinale antérieure gauche. L'anastomose intercardinale transporte donc le sang du membre supérieur gauche ainsi que celui de la moitié gauche de la tête et a reçu le nom de **veine brachio-céphalique gauche** (voir Fig. 8.12*C-E*). Celle-ci rejoint la veine cardinale antérieure droite à l'endroit de la jonction avec la **veine brachio-céphalique droite** qui draine le membre supérieur droit. Le petit segment de la veine cardinale antérieure droite, compris entre la réunion des veines brachio-céphaliques droite et gauche et l'oreillette droite, devient la **veine cave supérieure** (voir Fig. 8.12*E*). Par conséquent, à la fin de la huitième semaine, la veine cave supérieure définitive draine le sang (1) des deux côtés de la tête, (2) des deux membres supérieurs et (3) de la paroi thoracique (par l'intermédiaire de la veine azygos).

LES VAISSEAUX CORONAIRES SE DÉVELOPPENT À PARTIR D'ÎLOTS SANGUINS SITUÉS SOUS L'ÉPICARDE

La première trace d'un vaisseau coronaire correspond à l'apparition, au début de la cinquième semaine, sous l'épicarde, dans les sillons du coeur en voie de développement, de structures rappelant les îlots sanguins. À la fin de cette même semaine et au cours de la suivante, les plexus capillaires qui se forment à partir de ces foyers établissent des connexions, à la fois, avec les **veines coronaires**, issues du sinus coronaire, et avec les **artères coronaires** émanant de l'aorte. En réalité, les artères coronaires ne viennent pas directement de l'aorte mais bien d'une paire de branches spéciales de cette dernière, les **sinus aortiques** droit et gauche, qui se détachent juste au-dessus des deux cuspides de la valve semi-lunaire (Fig. 8.13). Il a été suggéré que les plexus capillaires en formation dans les sillons induisent la croissance des artères et des veines coronaires.

LE SYSTÈME LYMPHATIQUE SE DÉVELOPPE PAR DES MÉCANISMES SIMILAIRES À CEUX QUI PRODUISENT LES VAISSEAUX SANGUINS

Les conduits lymphatiques, comme les vaisseaux sanguins, naissent par vasculogenèse et angiogenèse, à partir des précurseurs mésodermiques splanchnopleuraux. Cependant, les vaisseaux lymphatiques n'apparaissent pas avant les environs de la cinquième semaine. À la fin de celle-ci, les **sacs lymphatiques jugulaires** se mettent en place ; ils drainent les liquides contenus dans les vaisseaux lymphatiques des membres supérieurs, de la partie supérieure du tronc, de la tête et du cou (Fig. 8.14). Au cours de la sixième semaine, quatre sacs lymphatiques supplémentaires se constituent pour collecter la lymphe du tronc et des membres inférieurs. Il s'agit du **sac lymphatique rétropéritonéal**, de la **citerne du chyle** et de la paire des **sacs lymphatiques postérieurs,** associés aux jonctions des veines iliaques internes et externes.

Initialement, la citerne du chyle se draine dans une paire de conduits lymphatiques thoraciques qui rejoignent la circulation veineuse près des réunions des veines jugulaires internes et subclavières. Cependant, au cours du développement, des portions de ces conduits s'oblitèrent et le **conduit thoracique** définitif provient de la portion caudale du conduit droit, de la portion crâniale du conduit gauche ainsi que d'une anastomose médiane.

À LA NAISSANCE, DE PROFONDS CHANGEMENTS SURVIENNENT DANS LE SYSTÈME CIRCULATOIRE

La transition entre la dépendance foetale vis-à-vis de la mère, par l'intermédiaire du placenta, et la relative indépendance de l'enfant plongé dans le monde extérieur, à la naissance, suppose de profonds changements dans le schéma de la circulation sanguine du nouveau-né. Dans la circulation foetale (Fig. 8.15*A*), le sang oxygéné pénètre dans le corps par la veine ombilicale gauche. Dans le conduit veineux, ce sang est mélangé avec un petit volume de celui, appauvri en oxygène, issu de la

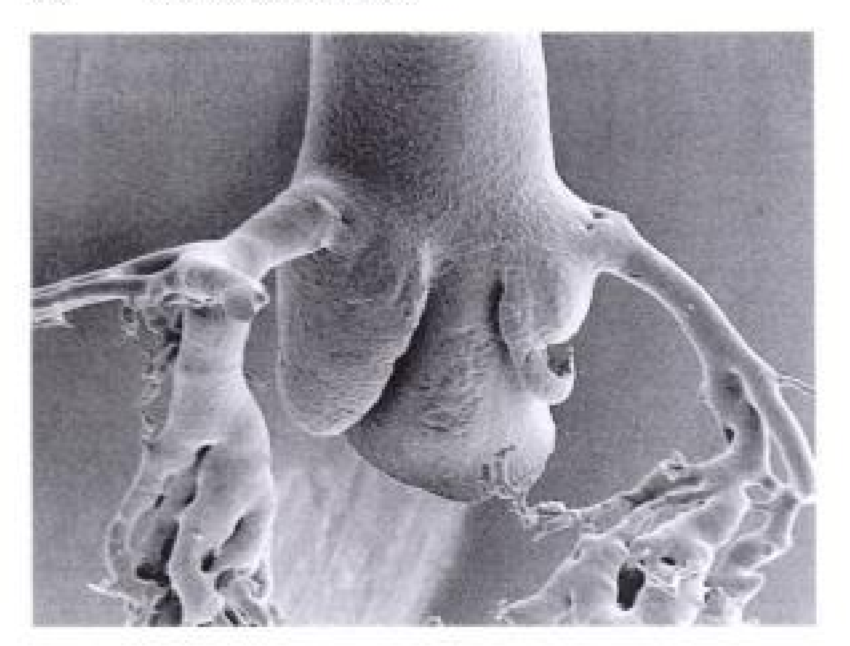


Fig. 8.13 Moulage de l'aorte embryonnaire montrant la naissance des artères coronaires au niveau des sinus de l'aorte. (De Aikawa E, Kawano J. 1982. Formation of coronary arteries sprouting from the primitive aortic sinus wall of the chick embryo. Experientia 38 : 816.)

Sac lymphatique jugulaire
VCS
Lymphatiques superficiels
Sac lymphatique jugulaire
Sac lymphatique subclavier
Lymphatiques profonds
Conduit thoracique
Sac lymphatique rétropéritonéal
Citerne du chyle
Lymphatiques superficiels
Conduit thoracique
Citerne du chyle
Sac lymphatique rétropéritonéal
Sac lymphatique postérieur
A 42 jours
B 56 jours

Fig. 8.14 Développement du système lymphatique. *A*, Plusieurs sacs et conduits lymphatiques se forment par vasculogenèse ; ils recueillent par la suite les fluides des espaces tissulaires à travers tout le corps. *B-D*, Le conduit thoracique unique, qui draine la citerne du chyle et la paroi thoracique postérieure, dérive de segments des conduits thoraciques droit et gauche et de leurs anastomoses. VCS = veine cave supérieure.

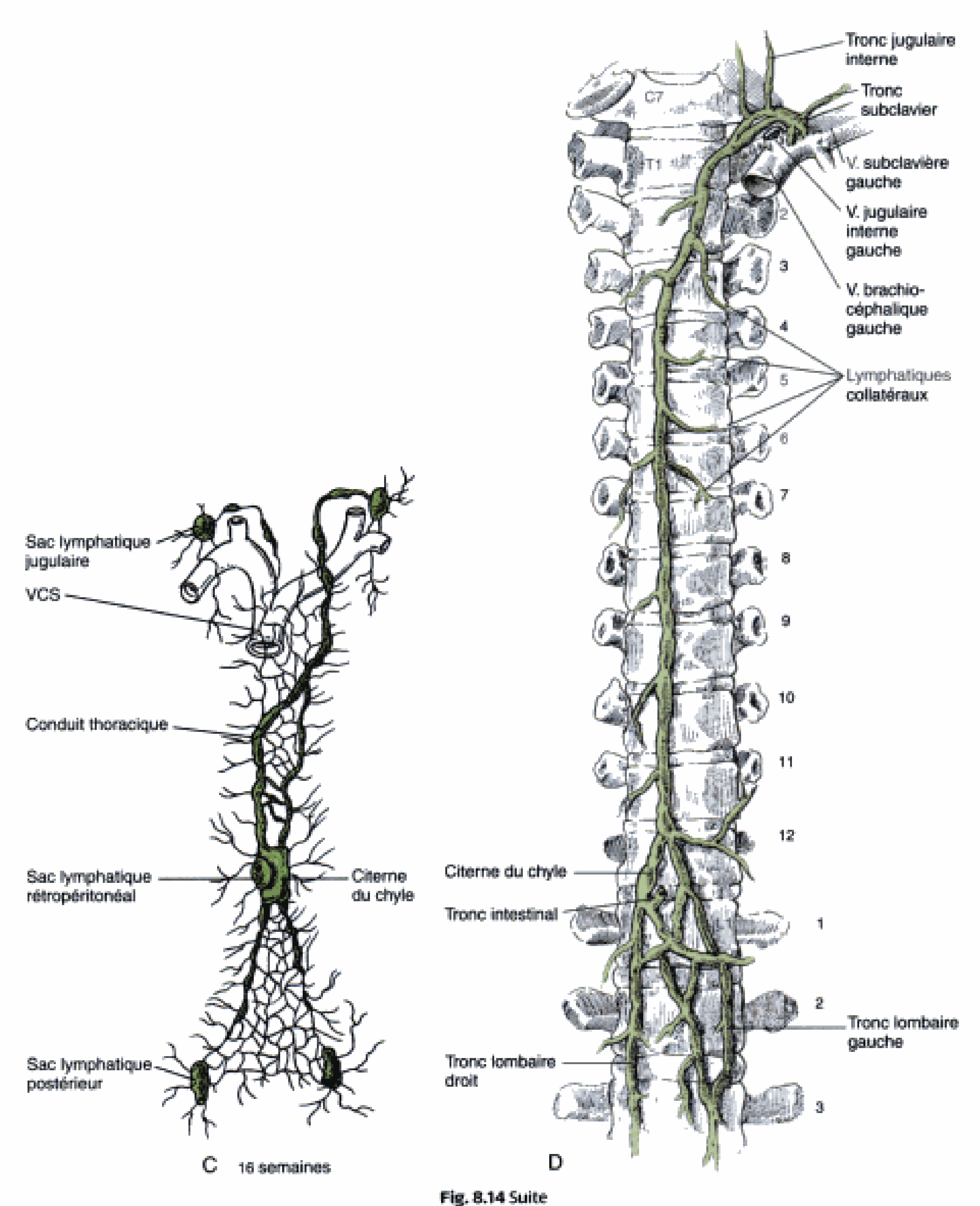


Fig. 8.14 Suite

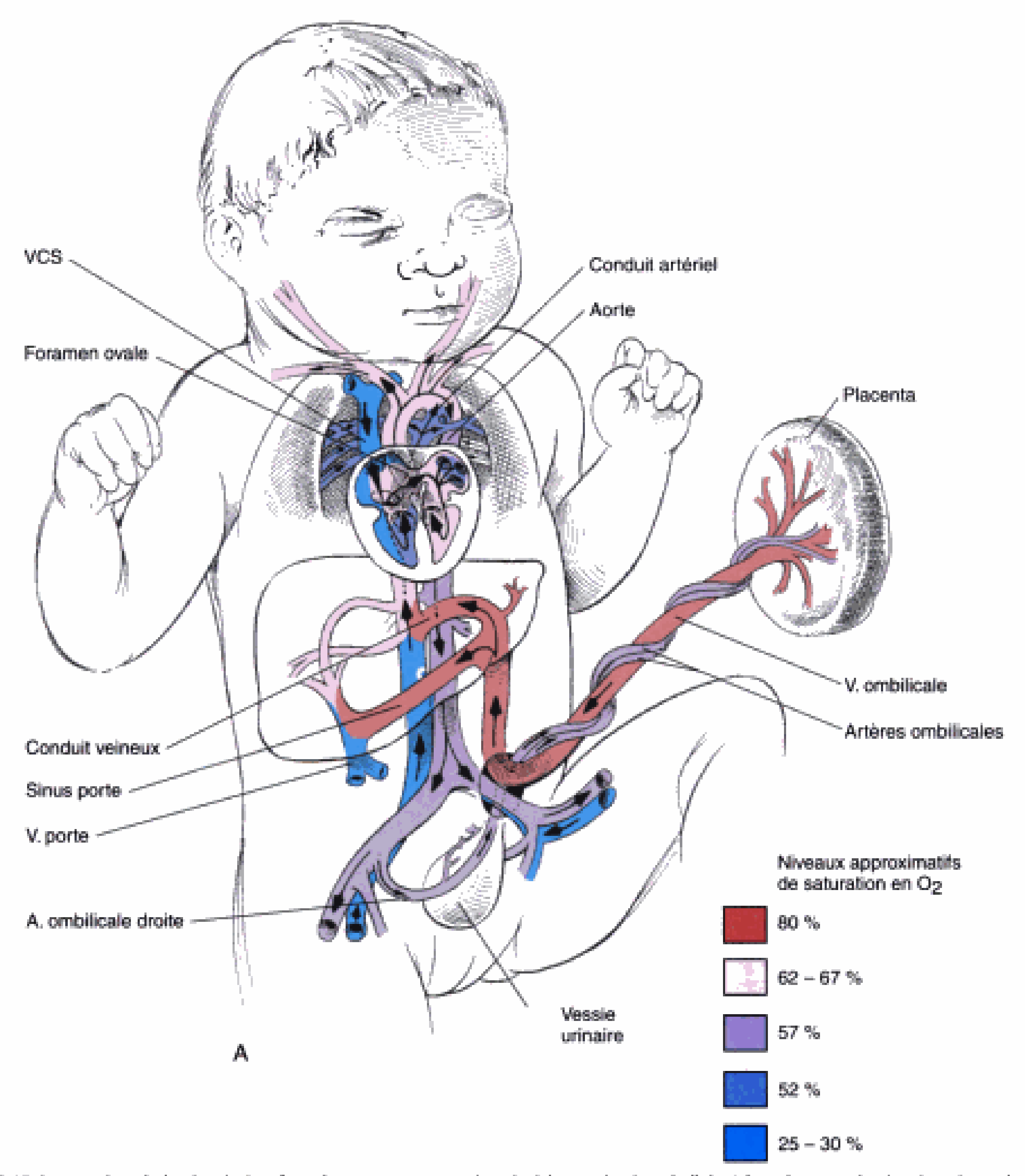


Fig. 8.15 Conversion de la circulation foetale en une autre, adaptée à la respiration de l'air. A la naissance, le circuit unique de la circulation foetale est rapidement converti en deux circuits (pulmonaire et systémique) disposés en série. *A*, Schéma de la circulation sanguine dans le foetus et le placenta juste avant la naissance. *B*, Schéma de la circulation sanguine juste après la naissance. IVC = veine cave inférieure ; SCV = veine cave inférieure.

veine porte, avant de rejoindre la VCI où il subit une nouvelle dilution en rejoignant le sang désoxygéné revenant du tronc et des membres. Dans l'oreillette droite, ce sang, toujours très riche en oxygène, passe en grande partie par le foramen ovale pour déboucher dans l'oreillette gauche. Le sang oxygéné entrant dans l'oreillette droite foetale par la veine cave inférieure et celui, désoxygéné, arrivant par la veine cave supérieure constituent deux courants, distincts sur le plan hémodynamique, et très peu appelés à se mélanger. Cette séparation des courants est réalisée en partie par la forme et par la situation de la valve de la VCI.

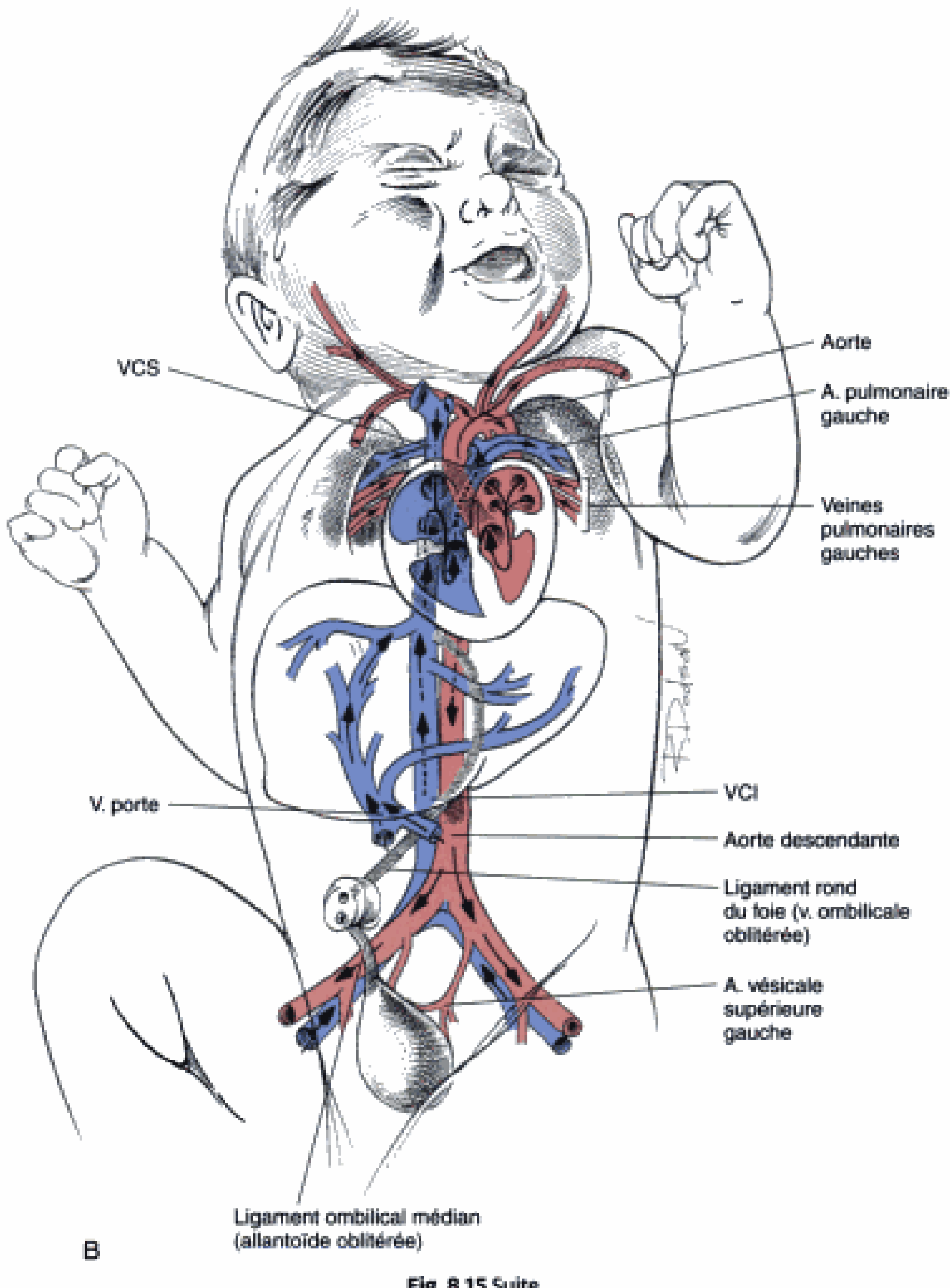


Fig. 8.15 Suite

Dans l'oreillette gauche, le sang oxygéné venu de l'oreillette droite se mélange à la très petite quantité de celui revenu des poumons par les veines pulmonaires. Au cours de la vie fœtale, très peu de sang passe par la circulation pulmonaire du fait que la résistance vasculaire des poumons collabés est très élevée. Le sang oxygéné arrive dans le ventricule gauche et est alors propulsé dans l'aorte pour être distribué, en premier lieu, à la tête, au cou et aux membres supérieurs, puis, par l'aorte descendante, au tronc et aux membres inférieurs. Lorsque le sang entre dans l'aorte descendante, il se mélange à celui, appauvri en oxygène, du conduit artériel. Ce sang comprend surtout la partie arrivée dans l'oreillette droite par la veine cave supérieure et propulsée dans le tronc pulmonaire par le ventricule droit. Par conséquent, le sang fourni par la circulation

fœtale à la tête, au cou et aux membres supérieurs est mieux oxygéné que celui envoyé dans le tronc et les membres inférieurs. Après s'être distribuée à ces derniers, l'aorte descendante envoie le sang restant au placenta, par l'intermédiaire des artères ombilicales, pour y subir une nouvelle oxygénation.

Le schéma de la circulation fœtale reste en fonction jusqu'au moment de la naissance. Mais, dès que l'enfant entreprend de respirer, de profonds changements surviennent pour mettre en place la configuration de la circulation de l'adulte. Dans celle-ci, les circuits pulmonaire et systémique sont séparés et disposés en série (voir Fig. 8.15*B*). Lorsque les alvéoles pulmonaires se remplissent d'air, les vaisseaux collabés s'ouvrent et la résistance exercée chute instantanément. L'ouverture des vaisseaux pulmonaires est considérée comme une réponse à l'oxygène étant donné que l'hypoxie peut induire une vasoconstriction des vaisseaux pulmonaires chez les nouveau-nés. Au même moment, la constriction spontanée (ou obstétricale, par ligature) des vaisseaux ombilicaux supprime le courant sanguin venant du placenta.

L'ouverture de la circulation pulmonaire et l'interruption du courant sanguin ombilical induisent des changements de pression et de flux qui provoquent la sténose du conduit artériel et la fermeture du foramen ovale. Lorsque la circulation pulmonaire s'établit, il semble que la chute de la pression dans le tronc pulmonaire ait pour effet de permettre un léger reflux de sang oxygéné, d'origine aortique, par le conduit artériel. Celui-ci, apparemment sous l'effet de cette augmentation locale de la tension en oxygène, subirait une constriction suivie d'une fermeture qui, normalement, chez les enfants nés à terme, se produit 10 à 15 heures après la naissance.

Au contraire, la fermeture initiale du foramen ovale est un phénomène d'ordre purement mécanique, par suite de l'inversion des pressions dans les deux oreillettes. L'ouverture de la circulation pulmonaire et l'interruption du courant ombilical ont pour effet de réduire la pression dans l'oreillette droite alors que l'accroissement subit du retour sanguin par les veines pulmonaires fait augmenter la pression dans l'oreillette gauche. Ce changement de pression pousse le septum primum, flexible, contre le septum secundum, plus rigide, fermant fonctionnellement le foramen ovale. Le septum primum et le septum secundum fusionnent habituellement environ trois mois après la naissance.

Chez certains sujets, le conduit veineux se ferme aussi très tôt après la naissance. Cependant, une oblitération rapide de ce conduit veineux n'est pas essentielle à l'enfant puisque le sang ne circule plus dans la veine ombilicale.

Les prostaglandines semblent jouer un rôle dans le maintien de la perméabilité du conduit veineux au cours de la vie fœtale. Mais, rien n'est connu à propos du signal qui, apparemment, active sa fermeture après la naissance. Quoi qu'il en soit, le courant sanguin hépatique d'origine placentaire est remplacé par la circulation porte dans les jours qui suivent la naissance.

Le fait que la perméabilité du conduit artériel soit sous contrôle hormonal a d'importantes conséquences au plan clinique. Chez les enfants à terme, comme indiqué plus haut, le conduit artériel paraît se sténoser en réponse à une augmentation de la tension en oxygène. Au cours de la vie fœtale, toutefois, ce conduit paraît rester ouvert grâce aux prostaglandines circulantes. Chez les enfants atteints de malformations cardiaques où la présence de ce conduit est indispensable à la vie (voir la section des applications cliniques du présent chapitre), il est possible de le maintenir ouvert par des injections de prostaglandines en attendant la cure chirurgicale de la malformation. Inversement, les enfants prématurés, où le conduit artériel ne se ferme pas spontanément, sont parfois traités par des inhibiteurs des prostaglandines, comme l'indométhacine.

Applications cliniques

Malformations vasculaires

BEAUCOUP D'ANOMALIES VASCULAIRES PEUVENT PROVENIR D' ERREURS DANS LE REMANIEMENT DES GROS VAISSEAUX

Comme indiqué dans ce chapitre, le caractère bilatéral et symétrique de l'arbre vasculaire du début de la vie embryonnaire subit une série intriquée de régressions, de remaniements et d'anastomoses pour aboutir au schéma de distribution des grosses artères et veines de l'adulte. La régression porte surtout sur le côté *gauche* du système veineux et sur le côté *droit* du système des arcs aortiques. Il en résulte que le retour veineux systémique est canalisé vers l'oreillette droite alors que le quatrième arc aortique gauche devient la crosse de l'aorte définitive. Des malformations vasculaires

congénitales peuvent survenir à de nombreux stades du processus. La plupart proviennent de l'absence de régression de l'un ou l'autre segment primitif.

Des éléments des veines supracardinale et cardinale antérieure gauches peuvent persister

Une anomalie relativement rare, appelée **veine cave inférieure double**, se présente lorsque la portion caudale du système supracardinal gauche ne régresse pas et aboutit à la formation d'une VCI gauche anormale (Fig. 8.16*A*). Le sang qui entre dans ce vaisseau est drainé, en fin de compte, soit par la VCI droite, soit par la veine rénale gauche ou dans la veine hémi-azygos provenant de la partie thoracique du système supracardinal.

Si la veine cardinale antérieure gauche persiste et conserve sa communication avec la corne gauche du sinus, il se forme une **veine cave supérieure double** (voir Fig. 8.16*B*). Le sang de la moitié gauche de la tête et du cou ainsi que celui du membre supérieur gauche est alors collecté par la veine cave supérieure gauche anormale et déversé dans le sinus coronaire. Celui-ci s'ouvre habituellement dans l'oreillette droite mais sa migration vers cette cavité peut faire défaut ; il s'ouvre alors, de manière anormale, dans l'oreillette gauche. Occasionnellement, le sinus coronaire ne se déplace pas complètement vers la droite, même lorsque la veine cardinale antérieure subit la régression attendue ; il en résulte que le retour veineux du coeur est drainé par l'oreillette gauche.

Dans le cas, appelé **situs inversus**, d'une inversion droite-gauche généralisée au niveau des viscères (voir la section des principes expérimentaux du Ch. 9 et la section des applications cliniques du Ch. 7), la veine cardinale antérieure gauche persiste et la droite s'oblitère. La veine cardinale antérieure gauche ne donne alors qu'une seule veine cave supérieure qui recueille le sang de la tête, du cou et des deux membres supérieurs ainsi que d'un système azygos situé à gauche ; elle s'ouvre dans l'oreillette gauche d'un coeur affecté d'une plicature inversée.

La persistance de segments de l'aorte dorsale droite peut être à l'origine des « anneaux vasculaires » qui sténosent l'œsophage et la trachée

Les arcs aortiques et l'aorte dorsale forment, à l'origine, une corbeille vasculaire qui encercle complètement la portion pharyngienne de l'intestin antérieur primitif (voir Fig. 8.5*A*). Dans le développement normal, la régression de l'aorte dorsale droite ouvre cette corbeille du côté droit de sorte que l'œsophage n'est plus emprisonné par les dérivés des arcs aortiques. Cependant, il arrive parfois que l'aorte dorsale droite persiste et maintienne ses connexions avec l'aorte dorsale entraînant la formation d'un **anneau vasculaire** qui entoure la trachée et l'œsophage (Fig. 8.17). Cet anneau peut provoquer une sténose de la trachée et de l'œsophage et interférer, à la fois, dans la respiration et dans la déglutition.

Une autre malformation, susceptible de provoquer des difficultés de déglutition (**dysphagie**), provient de la disparition anormale du quatrième arc aortique droit. Si ce dernier régresse, alors qu'il doit normalement s'unir à la septième artère intersegmentaire (future artère subclavière droite), celle-ci va, en échange, rejoindre l'aorte descendante en croisant la ligne médiane et en passant au dos de l'œsophage (Fig. 8.18). À la fin du développement des grosses artères, l'œsophage est alors pris en tenailles entre la crosse de l'aorte et l'artère subclavière anormale. Une compression de l'œsophage provoque de la dysphagie et, réciproquement, l'œsophage peut comprimer l'artère subclavière droite et réduire la pression artérielle dans le membre supérieur correspondant.

La coarctation de l'aorte est provoquée par un épaississement localisé de la paroi aortique au voisinage du conduit artériel

La **coarctation de l'aorte** est une malformation congénitale dans laquelle un épaississement anormal de la paroi aortique entraîne une sténose sévère de l'aorte, dans la région du conduit artériel. Cette malformation se produit dans environ 0, 3 % de tous les nouveau-nés en vie. Elle est plus fréquente chez les garçons que chez les filles et représente l'anomalie cardiaque la plus communément rencontrée dans le syndrome de Turner (voir plus loin dans le présent chapitre ainsi que la section des applications cliniques du Ch. 10). La pathogénie de la coarctation de l'aorte n'est pas comprise bien que cette malformation puisse être induite par des facteurs génétiques ou des agents tératogènes. Il a été suggéré qu'une insuffisance du débit cardiaque au cours de la gestation pouvait provoquer des troubles de l'hémodynamique, inhiber la croissance normale du quatrième arc aortique gauche et favoriser ainsi la prolifération anormale, dans l'aorte, de tissus ectopiques semblables à ceux du conduit artériel.

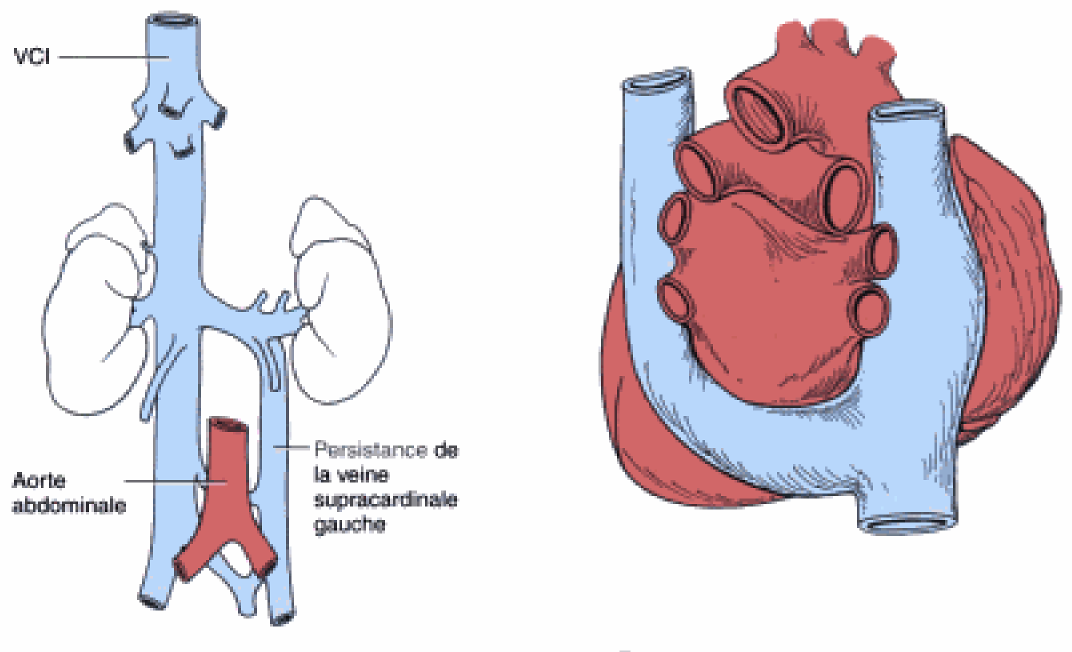


Fig. 8.16 Anomalies veineuses produites par manque de régression des veines cardinales gauches. *A*, La persistance de la veine supracardinale gauche dans la région inférieure au rein peut donner une veine cave inférieure double. *B*, La conservation de la veine cardinale antérieure gauche au niveau du coeur peut aboutir à une veine cave supérieure double. La veine cave supérieure gauche anormale s'ouvre dans le sinus coronaire.

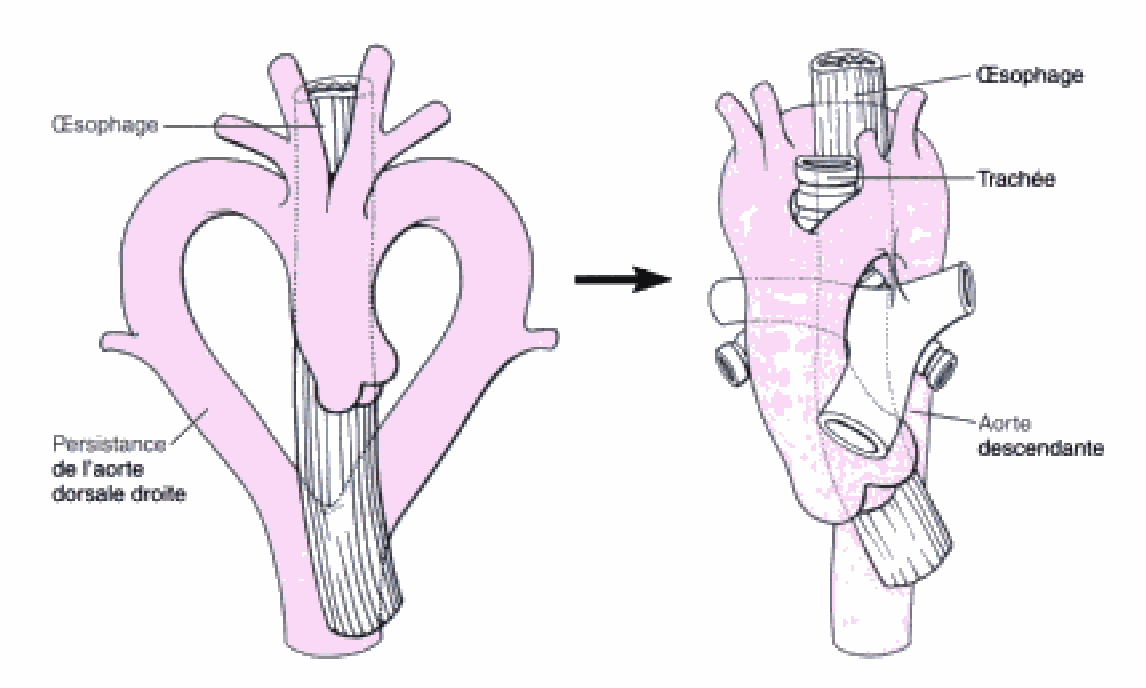


Fig. 8.17 Une crosse aortique double résulte de l'absence de disparition de l'aorte dorsale gauche dans la région du cœur. De ce fait, l'oesophage et la trachée se trouvent emprisonnés.

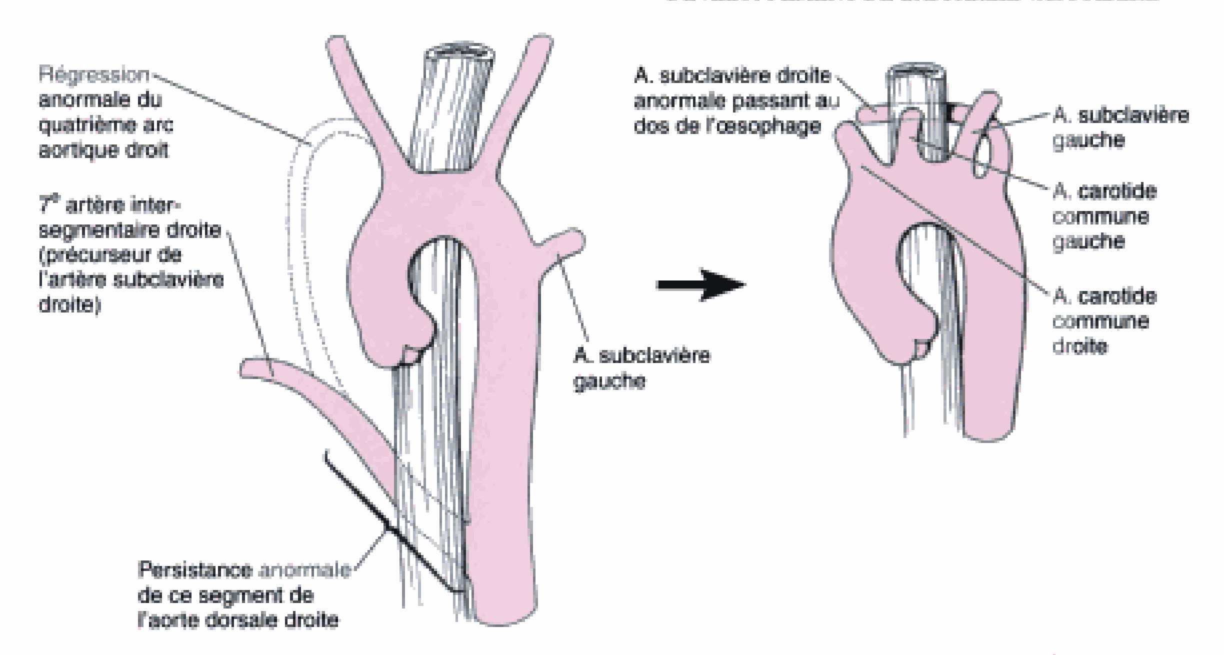


Fig. 8.18 La persistance de l'aorte dorsale droite au niveau de la septième artère intersegmentaire, associée à la régression anormale du quatrième arc aortique droit, peut donner une artère subclavière droite anormale qui passe au dos de l'œsophage.

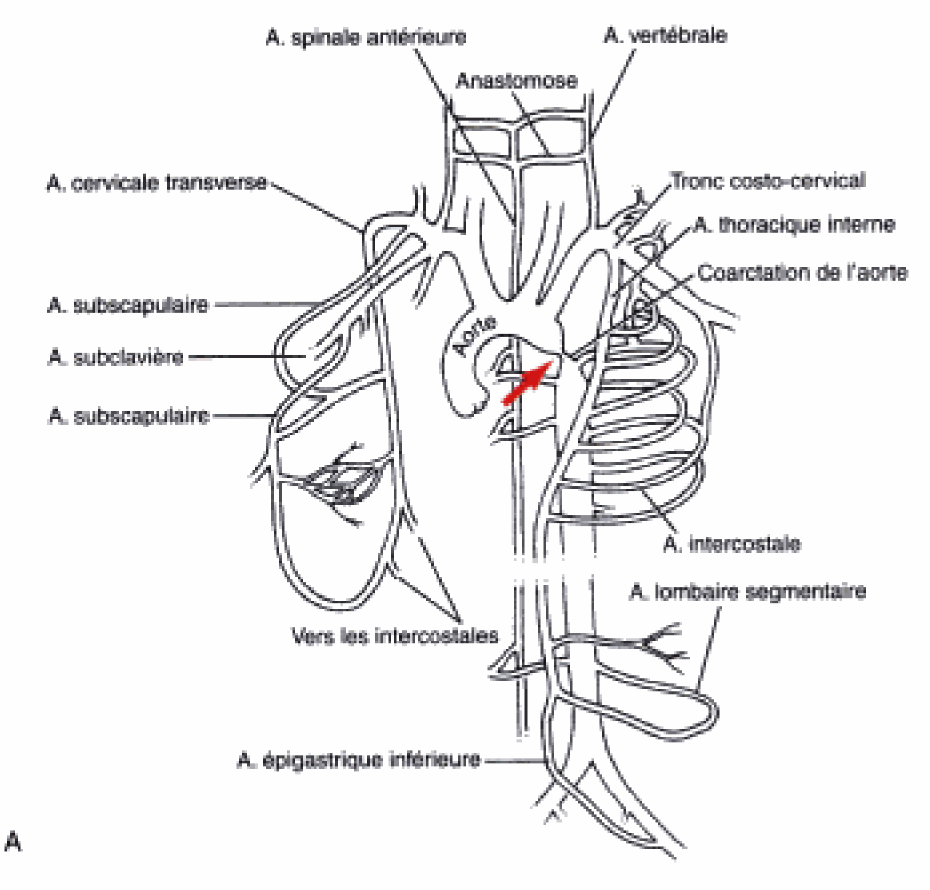
Chez les enfants présentant une coarctation de l'aorte située au côté proximal d'un conduit artériel perméable, la plus grande partie sinon tout le sang expulsé par le ventricule gauche se rend à la tête, au cou et aux membres supérieurs alors que celui qui se destine à la partie inférieure du tronc et aux membres inférieurs provient essentiellement du ventricule droit, par l'intermédiaire du tronc pulmonaire et du conduit artériel. Lorsque ce conduit se ferme normalement ou lorsque la coarctation siège au côté distal du conduit, la route alternative vers la partie inférieure du tronc et les membres inférieurs est bloquée. Cette situation n'est cependant pas toujours fatale du fait qu'une circulation collatérale peut se développer, au cours de l'enfance, à partir des artères subclavières, thoraciques internes, transverses du cou, suprascapulaires, épigastriques supérieures, intercostales et lombaires (Fig. 8.19).

Des anomalies de la circulation coronaire peuvent provoquer une ischémie du myocarde et une défaillance cardiaque

Comme indiqué ci-dessus, les artères coronaires naissent habituellement des sinus droit et gauche de l'aorte. Cependant, chez 30 à 50 % des sujets, la branche pour le cône artériel peut naître directement de l'aorte plutôt que de l'artère coronaire droite. Plus rarement, les deux branches de terminaison de l'artère coronaire gauche, la **branche descendante antérieure** et le **rameau circonflexe**, naissent aussi directement de l'aorte, près du sinus gauche. Ces variations ne sont pas considérées comme pathologiques.

Les artères coronaires sont rarement affectées d'une véritable configuration anormale. Les branches qui, habituellement, proviennent de l'artère coronaire droite ou de la gauche peuvent naître de l'artère opposée, de niveaux inhabituels ou même du tronc pulmonaire. Occasionnellement, des artères coronaires peuvent naître de vaisseaux extracardiaques, comme les artères thoraciques internes, carotides ou subclavières ou encore directement d'un ventricule. Le sang peut être détourné des lits capillaires du myocarde, soit par la présence d'un nombre élevé de branches des artères coronaires qui s'ouvrent directement dans la lumière cardiaque, soit par la présence de fistules artério-veineuses étendues. L'ostium d'une artère coronaire peut être obstrué ou l'entièreté de l'artère coronaire droite ou gauche peut être sténosée ou absente.

Les déficiences du réseau coronaire qui compromettent l'apport de sang oxygéné au myocarde peuvent provoquer une mort subite chez les enfants ou les jeunes adultes. En outre, l'importance de la compré-



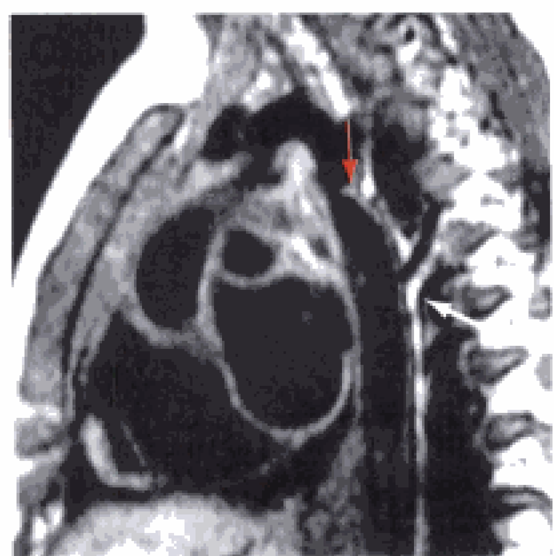


Fig. 8.19 Coarctation de l'aorte. La sténose de l'aorte, partielle ou complète, bloque la circulation du sang dans l'aorte descendante. Le tronc et les membres inférieurs sont irrigués par des collatérales dilatées qui se développent en réponse à l'obstacle. *A*, Dessin représentant la constriction de l'aorte (flèche rouge). La circulation collatérale au-delà de l'obstacle, avant la naissance, peut utiliser les artères thoraciques internes ou le tronc thyro-cervical pour fournir le sang à l'aorte descendante par l'intermédiaire des artères segmentaires du tronc. *B*, Coupe sagittale en résonance magnétique (IRM) montrant le niveau de la coarctation (flèche rouge) et une importante collatérale entrant dans l'aorte descendante (flèche blanche). (Document aimablement fourni par le Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio.)

hension du développement normal ou pathologique des artères coronaires se dégage à l'évidence des statistiques des angiographies de ces artères. Aux États-Unis, cette technique est appliquée à environ un million de sujets par an et environ 300.000 subissent une angioplastie coronaire ou une dérivation chirurgicale de ces vaisseaux.

Le lymphœdème peut être la conséquence d'une hypoplasie lymphatique

Un trouble majeur, héréditaire et congénital, du système lymphatique est représenté par le **lymphœdème héréditaire** (gonflement des vaisseaux lymphatiques), qui est la conséquence d'une hypoplasie du système lymphatique. Cet état peut être associé ou non à d'autres anomalies. Le gonflement siège généralement dans les membres inférieurs mais, dans le cas du lymphœdème associé au syndrome de Turner, le blocage des conduits lymphatiques du cou et de la partie supérieure du tronc peut aboutir à la production de kystes remplis de lymphe (Fig. 8.20). Ces kystes peuvent disparaître si le drainage lymphatique s'améliore au cours du développement.

Un excès localisé de la croissance des vaisseaux peut produire des angiomes

Les vaisseaux sanguins ou lymphatiques sont stimulés dans leur croissance par des **facteurs angiogéniques**. Si la croissance du vaisseau n'est pas inhibée au moment approprié ou si elle est stimulée à nouveau, plus tard dans la vie, les vaisseaux sanguins ou lymphatiques peuvent proliférer au point de former une masse emmêlée qui peut avoir des conséquences cliniques. La croissance excessive de petits réseaux capillaires constitue un **hémangiome capillaire** ou **naevus vasculaire** alors que la prolifération de grands sinus veineux produit un **hémangiome caverneux**.

Beaucoup de ces troubles ont une base génétique et certains sont associés à des syndromes développementaux provenant d'altérations chromosomiques. Au plan clinique, leur signification varie depuis le **naevus pourpre** ou **tache de naissance**, sans conséquence, aux formes très dangereuses dans lesquelles une tumeur vasculaire grandit dans le crâne ou dans le canal vertébral en comprimant le système nerveux central menant à des troubles du fonctionnement de celui-ci ou même à la mort. Il a été montré récemment que certaines malformations vasculaires de l'homme ont une base génétique, comme l'altération de la voie *Tie-2* alors que d'autres pourraient être liées à un gène nouveau, pas encore identifié.

Les inhibiteurs ou les stimulants de l'angiogenèse peuvent servir d'agents thérapeutiques

En plus de l'excès de croissance des vaisseaux dans les angiomes, une **néovascularisation** peut également survenir dans plusieurs maladies de l'enfant ou de l'adulte. Par exemple, la croissance et le développement de tumeurs solides de nombreux types requièrent la formation de vaisseaux pour fournir de l'oxygène et des nutriments à la tumeur. La néovascularisation de la rétine, dans le **diabète** en particulier, est une cause de cécité. La néovascularisation intervient également dans la pathologie des angiofibromes nasopharyngiens, dans les plaques d'athérome des artères coronaires, dans les articulations atteintes d'arthrite rhumatoïde et dans la pathologie du derme du psoriasis. Par conséquent, les **inhibiteurs de l'angiogenèse** ont été considérés comme des agents thérapeutiques susceptibles d'arrêter une néovascularisation excessive. A l'inverse, il a été suggéré que la réparation du myocarde, après un infarctus, ou l'ulcération du tractus gastro-intestinal demandaient une nouvelle vascularisation et pourraient bénéficier de **stimulants de l'angiogenèse.**

Plusieurs techniques ont été utilisées pour tester le pouvoir **angiogénique** ou **anti-angiogénique** de facteurs spécifiques. Typiquement, la capacité d'une substance à stimuler ou à inhiber la formation de vaisseaux sanguins peut être testée en la plaçant (1) sur la cornée du lapin, du rat ou d'une souris ; (2) sur la membrane chorio-allantoïdienne de l'embryon de poulet ou (3) sur une couche de cellules endothéliales en culture. L'activité de la substance est estimée en jaugeant le degré de croissance ou de régression des vaisseaux de la cornée ou de la membrane chorio-allantoïdienne. Le système de culture des cellules endothéliales est utile pour étudier le comportement de ces cellules, au cours de la vasculogenèse ou de l'angiogenèse, au point de vue de la migration, de la prolifération et de la fusion.

Les stimulants de l'angiogenèse définis par ces approches comprennent les facteurs de croissance, comme l'angiogénine, le bFGF (basic Fibroblast Growth Factor) et le TGF-β (Transforming Growth Factor-β). Des constituants de la matrice extracellulaire, comme les petits polymères de l'hyaluronane, comprenant 4 à 16 unités disaccharidiques et de l'héparine (en absence de corticostéroïdes) sont aussi angiogéniques.

Les facteurs anti-angiogéniques potentiels caractérisés par la cornée et la membrane chorio-allantoïdienne comprennent les oligosaccharides peu sulfatés, dérivés de l'héparan sulfate, la staurosporine, une glycoprotéine, un fragment N-terminal, de 16 kD, de l'hormone prolactine, des acides triterpènes, l'acide ursolique et l'oléanolique, ainsi que les agents potentiellement antitumeurs, le bichlorure de titanocène et l'AGM-1470, un agent dérivé des champignons, la fumagilline. L'AGM-1470 est effectivement capable de réduire le volume d'une tumeur et de prolonger la vie des animaux expérimentaux atteints d'un hémangio-



Fig. 8.20 Lymphœdème chez un fœtus atteint d'un syndrome de Turner. Le blocage des conduits lymphatiques dans plusieurs parties du corps entraine la formation de kystes distendus de lymphe et qui sont visibles, comme des gonflements, tout particulièrement dans les membres et dans la région du cou. Les énormes gonflements, en forme d'oreillers, dans la nuque du foetus, correspondent aux sacs lymphatiques jugulaires fortement dilatés. Ceux-ci peuvent être identifiés par échographie (voir Fig. 15.5). (Photographie aimablement offerte par le Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio.)

endothéliome. La **thalidomide**, spasmolytique, a également montré des propriétés anti-angiogéniques, fournissant ainsi un éclairage possible sur le mécanisme par lequel cette substance, administrée entre la quatrième et la huitième semaine, inhibe le développement des membres chez l'homme (voir la section des applications cliniques du Ch. 11).

On a également remarqué que les tumeurs elles-mêmes pouvaient représenter une source utile de facteurs angiogéniques ou anti-angiogéniques. Par exemple, la tumeur de Lewis, au niveau du poumon, libère, dans la circulation, de l'**angiostatine**, un inhibiteur de l'angiogenèse. La thrombospondine et le facteur inhibiteur de l'angiogenèse dérivé du gliome sont des produits anti-angiogéniques également élaborés en association avec la croissance de tumeurs néovascularisées. Un **mitogène** des cellules endothéliales, un **facteur angiogénique** produit par les tumeurs, est le **vascular endothelial growth factor** (VEGF ; voir la section des principes expérimentaux du présent chapitre). Par conséquent, la néovascularisation des tumeurs peut être contrôlée par la production balancée de facteurs angiogéniques et anti-angiogéniques.

Des **études de perturbation** génétique et pharmacologique fournissent un éclairage sur le mécanisme possible par lequel les tumeurs contrôlent l'expression de VEGF. Typiquement, l'expression des **oncogènes mutants ras** est en corrélation avec le développement de nombreuses tumeurs solides qui, en retour, sont associées avec l'expression accrue de VEGF. Une relation causale entre ces deux facteurs est implicite dans le fait que la production de VEGF dans le carcinome du côlon humain est significativement réduite par l'altération génétique de l'oncogène *K-ras*. De même, la synthèse de VEGF est également supprimée dans une lignée épithéliale transformée par l'inhibition pharmacologique de la protéine mutante RAS. Ces études fournissent donc des modèles possibles pour la thérapie et le traitement des tumeurs solides de l'homme.

L'interféron-α — un facteur anti-angiogénique — peut être efficace pour la régression des hémangiomes humains résistants aux corticoïdes

Une application clinique des ces études est le développement d'une thérapie des **hémangiomes dangereux pour la vie** ou **pour la vue.** Environ un tiers de ces tumeurs endothéliales régresse en réponse à l'administration de corticoïdes mais les autres sont insensibles à ce traitement et s'accompagnent d'une mortalité de 60%. Cependant, dans un essai clinique récent, de l'**interféron**-α2 a été injecté, par voie sous-cutanée, chez des nouveau-nés et des enfants atteints, donnant 50 % (ou davantage) de régression des tumeurs, au bout de 7 à 8 mois (chez 18 patients sur 20) et une diminution significative de la mortalité au bout de 3 ans.

Principes expérimentaux

Études moléculaires de la vasculogenèse et de l'angiogenèse

Le recours aux techniques moléculaires a considérablement augmenté notre compréhension des facteurs qui contrôlent la migration des cellules endothéliales, leur prolifération et leur différenciation. Par exemple, les techniques d'**hybridation in situ** et l'**analyse Northern** de l'expression de l'ARNm ont identifié les facteurs exprimés par les cellules endothéliales présomptives ou les tissus associés qui peuvent être testés pour les propriétés angiogéniques ou anti-angiogéniques. Des facteurs suspectés peuvent être testés directement sur la cornée ou sur la membrane chorio-allantoïdienne ou dans les cultures de cellules endothéliales, comme décrit plus haut, dans la section des applications cliniques, ou dans une culture d'épiblaste de caille, qui génère des vaisseaux sanguins dans certaines conditions appropriées. Des **souris transgéniques** peuvent également être mises au point de manière à exprimer en excès le facteur intéressant (**mutation avec gain de fonction**) ou à ne pas l'exprimer du tout (**knock-out** ou **mutation nulle**). Les effets de ces manipulations génétiques sur l'arbre circulatoire de l'animal d'expérience peuvent alors être appréciés par les **techniques d'imagerie vasculaire** appropriées. En plus des techniques décrites auparavant, dans la section de l'embryologie descriptive du présent chapitre, une nouvelle approche, impliquant l'injection d'un produit de contraste, suivi par l'examen en **imagerie par résonance magnétique** s'est avérée utile dans l'étude de l'arbre vasculaire du murin embryonnaire. Une autre nouvelle approche consiste à introduire des transgènes dans des souris comprenant un gène promoteur d'un endothélium spécifique et un autre, reporteur, comme *LacZ* (rappelez-vous le recours à ce gène pour suivre les cellules des crêtes neurales, dans le Ch. 5). Dans ce cas, la couleur bleue marque spécifiquement les vaisseaux en formation.

LES MOLÉCULES D'ADHÉSION CELLULAIRE ET LES FACTEURS DE CROISSANCE SONT IMPLIQUÉS DANS LA RÉGULATION DE LA FORMATION DES VAISSEAUX SANGUINS

Chez des embryons de souris, la **cadhérine, molécule de la matrice extracellulaire de l'endothélium vasculaire,** est exprimée de manière prédominante par les cellules endothéliales présomptives dans la vésicule vitelline et ensuite dans les régions des jonctions cellulaires dans l'endothélium, impliquant cette molécule dans l'adhésion des cellules endothéliales. En outre, lorsque le gène de la cadhérine de l'endothélium vasculaire est transfecté dans les cellules L de la souris, son expression est traduite par une stimulation de l'adhésion. La **fibronectine** a également été impliquée dans la vasculogenèse, parce que le knock-out du gène encodant cette molécule de la matrice extracellulaire entraîne un trouble dans la migration des précurseurs mésodermiques de l'arbre vasculaire.

Les **facteurs acide** et **basique de croissance du fibroblaste** et le **TGF-β** ainsi que leurs récepteurs jouent des rôles critiques, comme cela a été montré, dans l'angiogenèse, probablement, en partie, en stimulant la régulation des **récepteurs endothéliaux à l'intégrine**, qui augmentent l'habilité des cellules endothéliales à migrer dans la matrice extracellulaire. Comme noté plus haut, les tumeurs produisent le puissant agent mitogène, **VEGF**. En effet, il semble clair que ce facteur et ses récepteurs jouent un rôle dans la vasculogenèse normale de l'embryon de souris étant donné que les expériences d'hybridation in situ démontrent que *VegF* transcrit dans l'endoderme et avec **Flt-1**, un **récepteur à la tyrosine kinase** de VEGF, dans le mésoderme adjacent produisant les vaisseaux, juste avant et au cours de la formation du vaisseau. En outre, si VEGF est injecté dans des embryons au moment de la vasculogenèse, une néovascularisation apparaît dans des régions typiquement avasculaires et les vaisseaux fusionnent en excès, déclenchant la formation de schémas de vaisseaux anormaux. L'**hypervascularisation** est également observée chez les embryons de caille avec gain de fonction dans lesquels *VegF* est exprimé en excès. Au contraire, des mutations nulles pour un autre récepteur à la tyrosine kinase VEGF, *Flk-1*, ne produisent pas de vaisseaux sanguins dans la vésicule vitelline ou dans l'embryon. De même, les homozygotes pour une mutation ciblée du **locus *Flt-1*** forment des canaux vasculaires organisés anormalement, dans les tissus embryonnaires et extra-embryonnaires. Finalement, il a été montré que la perte d'un seul allèle*VegF*, dans une souris transgénique, provoquait une altération des vaisseaux et une létalité. Il est dès lors probable que VEGF et ses récepteurs, parmi beaucoup d'autres facteurs, sont des éléments critiques sur la voie du signal qui contrôle la prolifération et l'organisation des précurseurs des cellules endothéliales en vaisseaux fonctionnels. Des

études sont en cours pour chercher les facteurs en amont et en aval de cette cascade épigénétique présomptive. Les angiopoïétines (ang) sont des cytokines, décrites récemment, qui signalent par les molécules TIE1 et TIE2, récepteurs tyrosine kinase, à la surface des cellules endothéliales. L'inactivation ciblée et des expériences de transgenèse, chez la souris, ont démontré que les voies ang/TIE sont importantes pour le remaniement vasculaire au cours du développement et pour le maintien de l'arbre vasculaire.

Études sur l'origine des cellules du sang

Les cellules souches hématopoïétiques humaines peuvent se former en premier lieu dans la vésicule vitelline et migrer ensuite dans l'embryon. L'origine des **cellules souches hématopoïétiques (CSHs)** qui colonisent les organes hématopoïétiques de l'embryon, du foetus, de l'enfant et de l'adulte ont été longtemps un sujet d'intérêt et de controverse. Les premières cellules sanguines reconnaissables apparaissent, chez l'embryon humain, dans la paroi de la **vésicule vitelline**, aux environs du jour 17. Cependant, les nombres d'unités formant les érythrocytes et les précurseurs des granulomacrophages diminuent dans la vésicule vitelline, entre les quatrième et cinquième semaines, alors qu'ils augmentent dans le **foie**. Ceci suggère que les CSHs de la vésicule vitelline migrent dans le foie où elles établissent des nids de prolifération qui vont par la suite coloniser les organes hématopoïétiques de l'embryon, notamment la rate, les noeuds lymphatiques, le thymus et la moelle osseuse. Cette manière de voir est supportée par la commutation concomitante des isoformes de l'hémoglobine embryonnaire et fœtale, qui se produit au moment de la prolifération des CSHs dans le foie.

L'idée que les CSHs hépatiques proviennent de la vésicule vitelline est également supportée par des études in vitro qui montrent qu'une vésicule vitelline explantée est capable d'ensemencer les ébauches du foie dépourvues de CSHs (avant le stade de 28 somites, chez la souris), lorsqu'un filtre avec des pores suffisamment larges pour permettre le passage des cellules en migration est interposé entre les deux structures. En outre, bien que les ébauches hépatiques ne puissent pas être colonisées par une vésicule vitelline placée de l'autre côté d'un filtre dont les pores sont trop petits pour permettre le passage de cellules en migration, ces foies embryonnaires sont capables d'induire la commutation de l'hémoglobine embryonnaire en forme fœtale, dans les cellules de la vésicule vitelline. Ce dernier résultat suggère qu'un facteur, formé dans le foie, serait capable d'induire la maturation des CSHs de la vésicule vitelline, même en absence de leur migration dans le foie. Un tel facteur semble absolument nécessaire à la différenciation et à la migration des CSHs. Spécifiquement, une série d'allèles, de faibles à forts, des gènes *Sl* (Steel) et *W* (White spotting) de la souris entraîne des altérations du développement des cellules germinales et de la migration des cellules de la crête neurale (voir la section des principes expérimentaux du Ch. 5). En outre, les mutants *Sl* homozygotes et hétérozygotes ainsi que les mutants homozygotes *W* sont atteints d'anémie prononcée. Comme discuté dans le Ch. 5, le locus *Sl* encode un facteur trophique, appelé *c-kit* **ligand**, alors que le locus **W** encode son récepteur, le **récepteur** *c-kit*. On pense que le *c-kit* ligand est exprimé par les cellules, le long de la voie de migration ou par le site d'accueil des CSHs, alors que le *c-kit* récepteur doit être exprimé par les CSHs elles-mêmes pour assurer leur survie et leur prolifération dans le foie embryonnaire ou dans les autres sites de l'embryon.

L'origine ultime des cellules progénitrices des cellules sanguines est, bien entendu, l'épiblaste ou l'ectoderme primitif. Dans une série d'études élégantes, des cellules isolées de l'ectoderme primitif, chez des embryons de souris à 6.0 et 6.5 jours ont été marquées avec des traceurs de lignées cellulaires, comme la peroxydase du raifort ou des grains de dextran marqués à la rhodamine. Après l'injection, les embryons furent cultivés et laissés à se développer. Les descendants positifs aux marqueurs furent alors identifiés. Les cellules des îlots sanguins de la vésicule vitelline furent observées en provenance de l'extrémité caudale de la ligne primitive. D'autres descendants de ces cellules injectées peuvent également se développer dans le mésoderme extra-embryonnaire et dans les cellules germinales primordiales. En conséquence, toutes ces études mises ensemble supportent la possibilité que les cellules sanguines présomptives, formées dans l'ectoderme primitif, migrent vers la paroi de la vésicule vitelline où elles commencent à se différencier en précurseurs des cellules hématopoïétiques et en cellules des îlots sanguins. Quelques-unes de ces cellules migrent ensuite ou circulent vers le foie de l'embryon où elles continuent à proliférer, donnant naissance aux cellules sanguines de l'embryon qui sont en fin de compte à l'origine des CSHs qui migrent vers la rate, les noeuds lymphatiques et la moelle osseuse.

Cependant, une hypothèse alternative pour l'origine des CSHs définitives des organes hématopoïétiques de l'adulte a également été proposée. Il a été suggéré, en effet, que les cellules sanguines définitives de l'adulte proviendraient du mésoderme splanchnopleural intra-

embryonnaire de la région de l'aorte, des gonades et du mésonéphros (**AGM**), un site également appelé **splanchnopleure para-aortique (P-Sp)** et qui est également caractérisé par une abondance de cellules germinales primordiales. En outre, ce centre hématopoïétique a été décrit chez les amphibiens, les oiseaux, la souris et l'homme. Bien qu'il soit probable que cette région contienne des cellules à capacité hématopoïétique, les relations développementales des CSHs dans le P-Sp avec les autres populations de cellules sanguines dans la vésicule vitelline, le foie et l'ectoderme primaire restent à démontrer. Par exemple, il serait intéressant de comprendre les relations entre ces cellules hématopoïétiques et celles qui sont à l'origine des cellules germinales primordiales du fait que celles-ci peuvent, dans des conditions particulières de culture, donner naissance aux cellules hématopoïétiques primitives. En outre, si les CSHs de l'adulte sont dérivées de P-Sp, migrent-elles comme population séparée du mésoderme extra-embryonnaire, via la vésicule vitelline et/ou le foie, vers la région de l'aorte ou proviennent-elles d'une petite sous-population de CSHs de la vésicule vitelline ? Alternativement, les sous-populations de cellules du P-Sp colonisent-elles le foie ? Est-ce que les CSHs du P-Sp expriment le *c-kit récepteur* et est-ce que les cellules, le long de leur voie de migration et leur site d'arrivée, dans le voisinage de l'aorte, expriment le *c-kit ligand* ? Alternativement encore, cette population spécialisée de CSHs peut dériver directement du mésoderme intra-embryonnaire, au moment de la gastrulation. Des études semblent supporter la possibilité que les érythrocytes définitifs proviennent d'une population différente des érythrocytes embryonnaires présents avant le passage de la vésicule vitelline vers l'hématopoïèse hépatique. Il n'est pas douteux que des études futures fourniront des réponses à ces questions qui ne manquent pas d'intriguer.

LECTURES CONSEILLÉES

Embryologie descriptive

Aikawa E, Kawano J. 1982. Formation of coronary arteries sprouting from the primitive aortic sinus wall of the chick embryo. Experientia 38 : 816

Anderson RH, Ashley GT. 1974. Growth and development of the cardiovascular system-anatomical development. p. 165. *In* Davis JA, Dobbing J (eds) : Scientific Foundations of Pediatrics. WB Saunders, Philadelphia

Coceani F, Olley PM. 1988. The control of cardiovascular shunts in the fetal and neonatal period. Am J Physiol Pharmacol 66 : 1129

Coffin D, Poole TJ. 1988. Embryonic vascular development : immunohistochemical identification of the origin and subsequent morphogenesis of the major vessel primordia of quail embryos. Development 102 : 735

Congdon ED. 1922. Transformation of the aortic arch system during the development of the human embryo. Carnegie Contrib Embryol 14 : 46

Dollinger RK, Armstrong PB. 1974. Scanning electron microscopy of injected replicas of the chick embryo circulatory system. J Microsc 102 : 179

Effmann E. 1982. Development of the right and left pulmonary arteries : a microangiographic study in the mouse. Invest Radiol 17 : 529

Evans HM. 1909. On the development of the aortae, cardinal and umbilical veins, and the other blood vessels of vertebrate embryos from capillaries. Anat Rec 3 : 498

Hirakow R. 1983. Development of the cardiac blood vessels in staged human embryos. Acta Anat 115 : 220

Hirakow R, Hiruma T. 1981. Scanning electron microscopic study on the development of primitive blood vessels in chick embryos at the early somite-stage. Anat Embryol 163 : 299

Hutchins GM, Kessler-Hanna A, Moore GW. 1988. Development of the coronary arteries in the embryonic human heart. Circulation 77 : 1250

Netter FH. 1969. Embryology. p. 112. *In* Yonkman FF (ed) : The Ciba Collection of Medical Illustrations. CIBA, Summit, NJ

Noden DM. 1989. Embryonic origins and assembly of blood vessels. Annu Rev Respir Dis 140 : 1097

Noden DM. 1990. Origins and assembly of avian embryonic blood vessels. Ann NY Acad Sci 588 : 236

Pardanaud L, Altmann C, Kitos P, et al. 1987. Vasculogenesis in the early quail blastodisc as studied with a monoclonal antibody recognizing endothelial cells. Development 100 : 339

Patan S. 1998. TIE1 and TIE2 receptor tyrosine kinases inversely regulate embryonic angiogenesis by the mechanism of intussusceptive microvascular growth. Microvasc Res 56 : 1

Poole TJ, Coffin JD. 1989. Vasculogenesis and angiogenesis : two distinct mechanisms establish embryonic vascular pattern. J Exp Zool 251 : 224

Risau W. 1997. Mechanisms of angiogenesis. Nature 386 : 671

Sato TN, Tozawa Y, Deutsch U, et al. 1995. Distinct roles of the receptor tyrosine kinases Tie-1 and Tie-2 in blood vessel formation. Nature 376 : 70

Sissman NJ. 1970. Developmental landmarks in cardiac morphogenesis : comparative chronology. Am J Cardiol 25 : 141

Wilson JG, Warkany J. 1949. Aortic arch and cardiac ano-

malies in the offspring of vitamin A deficient rats. Am J Anat 85 : 113

Applications cliniques

Adkins RB, Maples MD, Graham BS, et al. 1986. Dysphagia associated with aortic arch anomaly in adults. Am Surg 52 : 238
Anderson RH, Ashley GT. 1974. Growth and development of the cardiovascular system. p. 165. *In* Davis JA, Dobbing J (eds) : Scientific Foundations of Paediatrics. WB Saunders, Philadelhia
Angelini P. 1989. Normal and anomalous coronary arteries : definitions and classifications. Am Heart J 117 : 418
Boon LM, Brouillard P, Irrthum A, et al. 1999. A gene for inherited cutaneous venous anomalies (« glomangiomas ») localizes to chromosome 1p21-22. Am J Hum Genet 65 : 125
Chen C, Parangi S, Tolentino MJ, Folkman J. 1995. A strategy to discover circulating angiogenesis inhibitors generated by human tumors. Cancer Res 55 : 4230
Clark EB. 1987. Mechanisms in the pathogenesis of congenital cardiac malformations. p. 3. *In* Pierpont MEM, Moller JH (eds) : The Genetics of Cardiovascular Disease. Martinus Nijhoff Publishing, Boston
Conte G, Pellegrini A. 1984. On the development of the coronary arteries in human embryos stages 14-19. Anat Embryol 169 : 209
D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, FolkmanJ. 1994. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. Proc Natl Acad Sci USA 91 : 4082
Ezekowitz RA, Mulliken JB, Folkman J. 1992. Interferon-α-2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy. N Engl J Med 326 : 1456
Fan TP, Jaggar R, Bicknell R. 1995. Controlling the vasculature : angiogenesis, antiangiogenesis and vascular targeting of gene therapy. Trends Pharmacol Sci 16 : 57
Folkman J. 1995. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. Nature Med 1 : 27
Folkman J. 1995. The influence of angiogenesis research on management of patients with breast cancer. Breast Cancer Res Treat 36 : 109
Freedom RM, Cullam JAG, Moss CAF. 1984. Angiocardiography of Congenital Heart Disease. Macmillan, New York
Hartman AF, Goldring D, Strauss AW et al. 1977. Coarctation of the aorta. p. 199. *In* Moss AJ, Adams FH, Emmanouilides GC (eds) : Heart Diseases in Infants, Childrens, and Adolescents, Williams & Wilkins, Baltimore
Haywood GA, Ward DE. 1989. Anomalous origin of left anterior descending and circumflex coronary arteries from separate orifices in the right coronary sinus. Int J Cardiol 24 : 373
Kolch W, Martiny-Baron G, Kieser A, Marme D. 1995. Regulation of the expression of the VEGF/VPS and its receptors : role in tumor angiogenesis. Breast Cancer Res Treat 36 : 139
Maisonpierre PC, Suri C, Jones PF, et al. 1997. Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vivo angiogenesis. Science 277 : 55
Moller JH. 1987. Vascular abnormalities. p. 339. *In* Pierpont MEM, Moller JH (eds) : The Genetics of Cardiovascular Disease. Martinus Nijhoff Publishing, Boston
Oppenheimer-Dekker A, Moene RJ, Moulart AJ, Gittenberger-de Groot AC. 1981. Teratogenic considerations regarding aortic arch anomalies associated with cardiovascular malformations. Perspect Cardiovas Res 5 : 485
O'Reilly MS, Brem H, Folkman J. 1995. Treatment of murine hemangioendotheliomas with the angiogenesis inhibitor AGM-1470. J Pediatr Surg 30 : 325
O'Reilly MS, Holmgren L, Shing Y, et al. 1994. Angiostatin : a novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma. Cell 79 : 315
Pierpont MEM, Moller JH. 1987. Congenital cardiac malformations. p. 13. *In* Pierpont MEM, Moller JH (eds) : The Genetics of the Cardiovascular System. Martinus Nijhoff Publishing, Boston
Plate KH, Risau W. 1995. Angiogenesis in malignant gliomas. Glia 15 : 339
Soto B, Pacifico AD. 1990. Angiocardiography in Congenital Heart Malformations. Futura Publishing Company, Inc, Mount Kisco, NY
Vikkula M, Boon LM, Carraway KL 3rd, et al. 1996. Vascular dysmorphogenesis caused by an activating mutation in the receptor tyrosine kinase TIE2. Cell 87 : 1181

Principes expérimentaux

Bennett D. 1956. Developmental analysis of a mutation with pleiotropic effects in the mouse. J Morphol 98 : 199
Breier G, Breviario F, Caveda L, et al. 1996. Molecular cloning and expression of murine vascular endothelial-cadherin in early stage development of the cardiovascular system. Blood 87 : 630
Carmeliet P, Ferreira V, Breier G, et al. 1996. Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele. Nature 380 : 435
Cudennec CA, Thierry JP, Le Douarin NM. 1981. In vitro induction of adult erythropoiesis in early mouse yolk sac. Proc Natl Acad Sci USA 78 : 2410
D'Amore PA, Thompson RW. 1987. Mechanisms of angiogenesis. Annu Rev Physiol 49 : 453
Drake CJ, Little CD. 1995. Exogenous vascular endothelial growth factor induces malformed and hyperfused vessels during embryonic neovascularization. Proc Natl Acad Sci USA 92 : 7657
Dumont DJ, Fong GH, Puri MC, et al. 1995. Vascularization of the mouse embryo : a study of flk-1, tek, tie, and vascular endothelial growth factor expression during development. Dev Dynam 203 : 80
Dumont DJ, Gradwohl G, Fong GH, et al. 1994. Dominant-negative and targeted null mutations in the endothelial receptor tyrosine kinase, tek, reveal a criti-

cal role in vasculogenesis of the embryo. Genes Dev 8 : 1897

Dumont DJ, Yamaguchi TP, Conlon RA, et al. 1992. tek, a novel tyrosine kinase gene located on mouse chromosome 4, is expressed in endothelial cells and their presumptive precursors. Oncogen 7 : 1471

Dzierzak E, Medvinsky A. 1995. Mouse embryonic hematopoiesis. Trends Gent 11 : 359

Enebstein J, Waleh NS, Kramer RH. 1992. Basic FGF and TGF-β differentially modulate integrin expression of human microvascular endothelial cells. Exp Cell Res 203 : 499

Fennie C, Cheng J, Dowbenko D, et al. 1995. CD34+ endothelial cell lines derived from murine yolk sac induce the proliferation and differentiation of yolk sac CD34+ hematopoietic progenitors. Blood 86 : 4454

Ferrar N, Carver-Moore K, Chen H, et al. 1996. Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene. Nature 380 : 439

Flamme I, Breier G, Risau W. 1995. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptor 2 (flk-1) are expressed during vasculogenesis and vascular differentiation of the quail embryo. Dev Biol 169 : 699

Flamme I, von Reutern M, Drexler HC, et al. 1995. Overexpression of vascular endothelial growth factor in the avian embryo induced hypervascularization and increased permeability without alteration of embryonic pattern formation. Dev Biol 171 : 399

Flamme I, Risau W. 1992. Induction of vasculogenesis and hematopoiesis in vitro. Development 116 : 435

Folkman J. 1986. How is blood vessel growth regulated in normal and neoplastic tissue ? GHA Clowes Memorial Award Lecture. Can Res 46 : 467

Folkman J, Klagsbrun M. 1987. Angiogenetic factors. Science 235 : 442

Fong GH, Rossant J, Gertenstein M, Breitman ML. 1995. Role of Flt-1 receptor tyrosine kinase in regulating the assembly of vascular endothelium. Nature 376 : 66

Friesel RE, Maciag T. 1995. Molecular mechanisms of angiogenesis : fibroblast growth factor signal transduction. FASEB J 9 : 919

George EL, Georges-Labouesse EN, Patel-King RS, et al. 1993. Defects in mesoderm, neural tube and vascular development in mouse embryos lacking fibronectin. Development 119 : 1079

Huang E, Nocka K, Beier DR, et al. 1990. The hematopoietic growth factor KL is encoded by the *Sl* locus and is the ligand of the c-kit receptor, the gene product of the *W* locus. Cell 63 : 225

Huang H, Zettergren LD, Auerbach R. 1994. In vitro differentiation of B cells and myeloid cells from the early mouse embryo and its extraembryonic yolk sac. Exp Hemat 22 : 19

Huang L, Turck CW, Rao P, Peters KG. 1995. GRB2 and SH-PTP2 : potentially important endothelial signalling molecules downstream of the TEK/TIE2 receptor tyrosine kinase. Oncogene 11 : 2097

Huyhn A, Dommergues M, Izac B, et al. 1995. Characterization of hematopoietic progenitors from human yolk sacs and embryos. Blood 86 : 4474

Jakeman LB, Armanini M, Phillips HS, Ferrara N. 1993. Developemental expression of binding sites and messenger ribonucleic acid for vascular growth factor suggests role for this protein in vasculogenesis and angiogenesis. Endocrinology 133 : 848

Kallianpur AR, Jordan JE, Brandt SJ. 1994. The SCL/TAL-1 gene is expressed in progenitors of both hematopoietic and vascular systems during embryogenesis. Blood 83 : 1200

Knochel W, Grunz H, Loppnow-Blinde B, et al. 1989. Mesoderm induction and blood island formation by angiogenetic growth factors and embryonic inducing factors. Blut 59 : 207

Korhonen J, Polvi A, Partanen J, Alitalo K. 1994. The mouse tie receptor tyrosine kinase gene : expression during embryonic angiogenesis. Oncogene 9 : 395

Lawson KA, Pedersen R. 1992. Clonal analysis of cell fate during gastrulation and early neurulation in the mouse. CIBA Symp. 165. Postimplantation Development in the Mouse. John Wiley & Sons, New York

Lawson KA, Hage WJ. 1994. Clonal analysis of the origin of primordial germ cells in the mouse. CIBA Symp. 182. Germline Development. John Wiley & Sons, New York

Matsui Y, Zsebo KM, Hogan BLM. 1990. Embryonic expression of a hematopoietic growth factor encoded by the *Sl* locus and the ligand for c-kit. Nature 347 : 667

Millauer B, Wizigmann-Voos S, Schnurch H. 1993. High affinity VEGF binding and developmental expression suggest Flk-1 as a major regulator of vasculogenesis and angiogenesis. Cell 72 : 835

Muller AM, Medvinsky A, Strouboulis J, et al. 1994. Development of hematopoietic stem cell activity in the mouse embryo. Immunity 1 : 291

Nakano T, Kodama H, Honjio T. 1996. In vitro development of primitive and definitive erythrocytes from different precursors. Science 272 : 722

Peschle C, Mavilio F, Care A, et al. 1985. Haemoglobin switching in human embryos. Nature 313 : 235

Rak J, Mitsuhashi Y, Bayko L, et al. 1995. Mutant *ras* oncogenes upregulate VEGF/VPF expression : implications for induction and inhibition of tumor angiogenesis. Cancer Res 55 : 4575

Rich IN. 1995. Primordial germ cells are capable of producing cells of the hematopoietic system in vitro. Blood 86 : 463

Sato TN, Qin Y, Kozak CA, Audus KL. 1993. Tie-1 and tie-2 define another class of putative receptor tyrosine kinase genes expressed in early embryonic vascular system. Proc Ntl Acad Sci USA 90 : 9355

Shalaby F, Rossant J, Yamaguchi TP, et al. 1995. Failure of blood-island formation and vasculogenesis in Flk-1-deficient mice. Nature 376 : 62

Smith BR, Johnson GA, Groman EV, Linney E. 1994. Magnetic resonance microscopy of mouse embryos. Proc Natl Acad Sci USA 91 : 3530

Suri C, Jones PF, Patan S, et al. Requisite role of angiopoietin-1, a ligand for the TIE2 receptor, during embryonic angiogenesis.
Tavian M, Coulombel L, Luton D, et al. 1996. Aorta-associated CD34+ hematopoietic cells in the early human embryo. Blood 87 : 67
Wagner EF, Risau W. 1994. Oncogenes in the study of endothelial cell growth and differentiation. Semin Can Biol 5 : 137
West DC, Kumar S. 1989. Hyaluronan and angiogenesis. CIBA Found Symposium 143 : 187
Yamaguchi TP, Dumont DJ, Conlon RA, et al. 1993. flk-1, and flt-related receptor tyrosine kinase in an early marker for endothelial cell precursors. Development 118 : 489
Zetter BR. 1988. Angiogenesis state of the art Chest 93:159s

9

Développement du tractus gastro-intestinal

Développement de l'estomac, du foie, des glandes digestives et de la rate

Organisation des mésentères

Inflexion et rotation de l'intestin moyen

Cloisonnement du cloaque et formation de l'anus

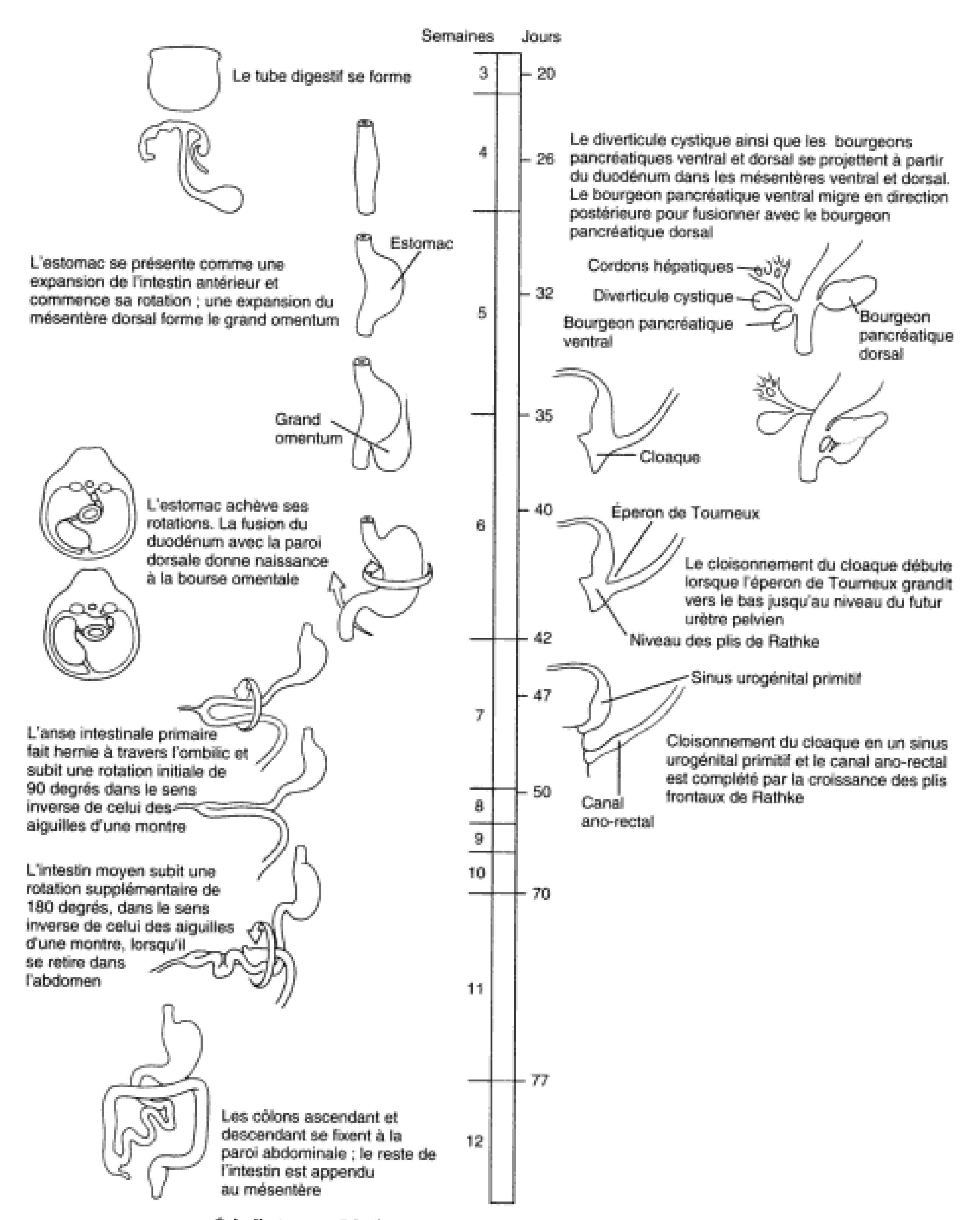
Résumé

Le tube intestinal endodermique résultant de l'inflexion de l'embryon au cours de la quatrième semaine (voir ch. 6) consiste en un intestin antérieur, aveugle du côté crânial, un intestin postérieur, aveugle du côté caudal, et un intestin moyen en communication avec la vésicule vitelline par le conduit vitellin. Comme indiqué dans le chapitre 8, la vascularisation de l'intestin s'effectue par la consolidation et la réduction des branches ventrales de l'aorte dorsale qui s'anastomosent avec les plexus vasculaires destinés, à l'origine, à fournir le sang à la vésicule vitelline. Environ cinq branches de ces artères vitellines se distribuent à la portion thoracique de l'intestin et trois autres — le **tronc coeliaque** ainsi que les **artères mésentériques supérieure et inférieure** — se destinent à la portion abdominale. Par convention, les limites entre les parties antérieure, moyenne et postérieure du tube digestif ont été fixées par les territoires respectifs de ces trois artères.

Au cours de la cinquième semaine, la portion abdominale de l'intestin antérieur est déjà divisée, de manière bien apparente, en oesophage, estomac et partie proximale du duodénum. À l'origine, l'estomac est fusiforme ; mais la croissance différentielle de ses parois dorsale et ventrale produit les **petite** et **grande courbures**. Dans le même temps, les **diverticules hépatique, cystique, pancréatiques dorsal et ventral** apparaissent au niveau de la partie proximale du duodénum pour s'insinuer dans le mésogastre et donner, respectivement, le foie, la vésicule biliaire avec le conduit cystique et le pancréas. En outre, la **rate** se forme par condensation du mésenchyme dans le mésogastre dorsal.

Au cours des sixième et septième semaines, l'estomac tourne autour de deux axes, un longitudinal et un dorso-ventral, de telle manière que la grande courbure s'oriente vers la gauche et légèrement en direction caudale. Cette rotation pousse le foie vers la droite de la cavité abdominale tout en amenant, en même temps, le duodénum et le pancréas au contact de la paroi postérieure où ils seront fixés (c'est-à-dire, secondairement, rétropéritonéaux). Ceci a pour conséquence de transformer, à la fin de la rotation, l'espace dorsal à l'estomac et au mésogastre dorsal en un diverticule appelé bourse omentale ou **petite cavité péritonéale**. La poche du mésogastre dorsal, qui représente la limite latérale gauche de cette petite cavité, va subir une expansion considérable pour donner naissance à une sorte de rideau, le grand omentum, qui s'étend au-devant des viscères de l'étage inférieur de l'abdomen.

L'intestin moyen se différencie en duodénum distal, jéjunum, iléon, caecum, côlon ascendant et deux tiers proximaux du côlon transverse. Le futur iléon s'allonge plus rapidement que la cavité péritonéale de sorte que, au cours de la cinquième semaine, l'intestin moyen prend l'aspect d'un pli en épingle à cheveux, antéro-postérieur, l'**anse intestinale primaire**, qui fait hernie à travers l'ombilic, durant la sixième semaine. Pendant qu'elle fait hernie, cette anse intestinale primaire tourne de 90 degrés, sur son axe longitudinal, dans le



Échelle temps. Développement du tube digestif et de ses dérivés.

sens inverse de celui des aiguilles d'une montre (lorsque le phénomène est observé en vue ventrale) de telle sorte que le futur iléon se trouve à gauche et le futur gros intestin, à droite. Pendant que se différencient le caecum et l'appendice, le jéjunum et l'iléon continuent de s'allonger. De la dixième à la douzième semaine, l'anse intestinale se retire dans la cavité abdominale et subit une rotation supplémentaire de 180 degrés, toujours dans le sens inverse de celui des aiguilles d'une montre, pour donner la configuration définitive à l'intestin grêle et au gros intestin.

L'intestin postérieur est à l'origine du tiers distal du côlon transverse, du côlon descendant, du côlon sigmoïde et du rectum. Juste au-dessus de la membrane cloacale, le tube intestinal primitif forme une expansion appelée **cloaque**. De la quatrième à la sixième semaine, un **septum uro-rectal**, frontal, divise le cloaque en un **sinus urogénital primitif**, antérieur, à l'origine des structures urogénitales, et un rectum, postérieur. Le tiers distal du canal ano-rectal se constitue à partir d'une invagination ectodermique, la **dépression anale**.

Entre la sixième et la huitième semaine, la lumière du tube intestinal se remplit par prolifération de l'épithélium pour se recanaliser graduellement par la suite.

LA PLICATURE DE L'EMBRYON TRANSFORME LE DISQUE GERMINATIF TRIDERMIQUE EN UN SYSTÈME DE TROIS TUBES EMBOÎTÉS

Comme indiqué dans le chapitre 6, les plicatures céphalo-caudale et latérale de l'embryon, au cours des troisième et quatrième semaines, transforment le disque germinatif tridermique en un cylindre allongé (Fig. 9.1) contenant trois tubes concentriques. L'externe n'est autre que l'ectoderme, qui recouvre maintenant l'entièreté de la surface de l'embryon, à l'exception de la région ombilicale où pendent la vésicule vitelline et le pédicule embryonnaire. Le tube central est le **tube intestinal primaire**, endodermique. Entre ces deux couches se trouve un tube de mésoderme qui contient le cœlome. Par conséquent, les trois couches gardent les

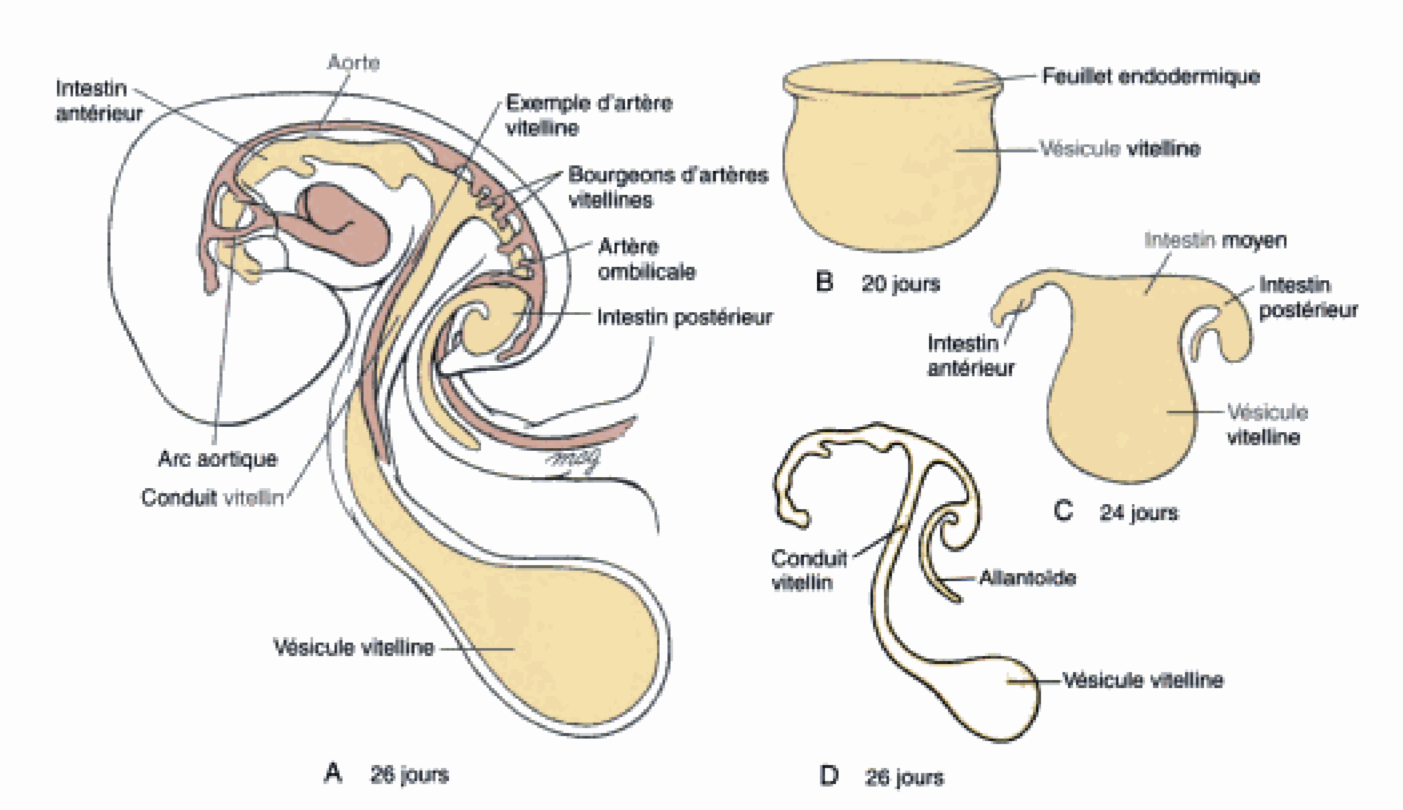


Fig. 9.1 *A*, Les intestins antérieur, moyen et postérieur du tube digestif primitif sont le résultat de l'action combinée de la croissance différentielle et des plicatures céphalo-caudale et latérale. Les intestins antérieur et postérieur se terminent, par une extrémité aveugle, respectivement, au niveau des membranes bucco-pharyngienne et cloacale. L'intestin moyen communique d'abord largement avec la cavité de la vésicule vitelline *B*, *C*. Cependant, lorsque la plicature se produit, cette communication se rétrécit pour former l'étroit conduit vitellin *(D)*.

mêmes rapports topologiques fondamentaux après la plicature, comme dans le disque embryonnaire plat.

Les intestins antérieur, moyen et postérieur sont individualisés sur base de leur apport artériel

Lorsque la plicature donne à l'embryon ses trois dimensions, le tube digestif est constitué de deux portions, une crâniale et une caudale, qui se terminent de manière aveugle, les **intestins** présomptifs **antérieur et postérieur**, avec une partie intermédiaire, l'**intestin moyen**, toujours ouvert ventralement et en communication avec la vésicule vitelline. Crânialement, l'intestin antérieur se termine par la **membrane bucco-pharyngienne** ; caudalement, l'intestin postérieur aboutit à la **membrane cloacale**. Par suite de l'allongement relatif de l'embryon et du tube digestif par rapport à la vésicule vitelline et du fait que la plicature continue à transformer l'intestin moyen en un tube, le col de la vésicule vitelline se rétrécit jusqu'à devenir le conduit vitellin, ténu. Comme indiqué dans le chapitre 6, le conduit vitellin et la vésicule vitelline sont finalement incorporés dans le cordon ombilical. Le tableau 9.1 fournit les organes et les structures qui dérivent des trois portions du tube digestif.

Par convention, les limites des intestins antérieur, moyen et postérieur ont été fixées par les territoires des trois artères qui se distribuent à la partie abdominale du tube digestif. Comme indiqué dans le chapitre 8, le tube digestif et ses dérivés sont vascularisés par les branches ventrales impaires de l'aorte descendante. Ces branches se développent par un processus de consolidation et de réduction à partir des plexus vitellins droit et gauche, nés dans la vésicule vitelline, distribués au tube digestif et anastomosés avec l'aorte dorsale (voir Fig. 8.5). Environ cinq branches de l'aorte se distribuent à la partie thoracique du tube digestif (le pharynx et la partie de l'oesophage située dans le thorax). Le développement de la partie pharyngienne de l'intestin antérieur sera envisagé dans le chapitre 12. La partie restante du tube digestif est sous la dépendance de trois artères : le **tronc cœliaque**, qui se rend à la partie abdominale de l'intestin

Tableau 9.1
Dérivés du tube digestif primitif

RÉGIONS DIFFÉRENCIÉES DU TUBE DIGESTIF	ORGANES ACCESSOIRES DÉRIVÉS DE L'ENDODERME DU TUBE DIGESTIF
Intestin antérieur	
Pharynx	Dérivés des poches pharyngiennes (voir Ch. 12)
Œsophage thoracique	Poumons
Œsophage abdominal	
Estomac	
Moitié supérieure du duodénum (supérieur à l'ampoule de Vater)	Parenchyme hépatique et épithélium du conduit hépatique. Vésicule biliaire, conduits cystique et cholédoque. Bourgeons pancréatiques ventral et dorsal (cellules exocrines et épithélium du conduit pancréatique ; probablement aussi les cellules pancréatiques endocrines)
Intestin moyen	
Moitié inférieure du duodénum	
Jéjunum	
Iléon	
Cæcum	
Appendice vermiforme	
Côlon ascendant	
Deux tiers droits du côlon transverse	
Intestin postérieur	
Tiers gauche du côlon transverse	
Côlon descendant	
Côlon sigmoïde	
Rectum	Sinus urogénital et ses dérivés (voir Ch. 10)

antérieur (l'œsophage abdominal, l'estomac ainsi que la moitié supérieure du duodénum et ses dérivés) ; l'**artère mésentérique supérieure**, qui se distribue à l'intestin moyen, et l'**artère mésentérique inférieure**, destinée à l'intestin postérieur (voir Fig. 8.5).

Le tube digestif abdominal primitif est d'abord rectiligne, suspendu dans la cavité péritonéale par un mésentère dorsal

À la fin de la quatrième semaine, presque tout l'intestin abdominal — la portion située dans la cavité péritonéale, depuis l'œsophage abdominal jusqu'à l'extrémité supérieure du cloaque en formation — est suspendu par le mésentère dorsal (voir Ch. 6). Sauf dans la région de l'estomac en voie de développement, les cavités cœlomiques, dans le mésoderme de la lame latérale, de chaque côté du disque embryonnaire, fusionnent, au cours de la plicature, pour former une cavité péritonéale unique et continue. Dans la région de l'estomac, le tube digestif reste attaché à la paroi ventrale du corps par l'épais septum transversum (voir Ch. 6). Au cours de la cinquième semaine, la portion caudale du septum transversum s'amincit pour donner **le mésentère ventral** qui unit l'estomac et le foie en développement à la paroi ventrale du corps (Fig. 9.2).

LA PARTIE ABDOMINALE DU TUBE DIGESTIF ANTÉRIEUR DONNE L'ESTOMAC, LE DUODÉNUM, LE FOIE, LE PANCRÉAS ET LA VÉSICULE BILIAIRE

L'estomac présomptif s'étend et tourne autour de deux axes

L'estomac se voit pour la première fois au début de la quatrième semaine, lorsque l'intestin antérieur situé juste en dessous du septum transversum se dilate quelque peu. Aux environs du jour 26, la partie thoracique de l'intestin antérieur commence à s'allonger rapidement. Dans les deux jours qui suivent, l'estomac, beaucoup plus écarté maintenant des bourgeons pulmonaires, continue son expansion pour prendre l'aspect d'une structure *fusiforme* (du latin, en forme de fuseau), facile à distinguer des régions adjacentes du tube digestif (Fig. 9.3). Au cours de la cinquième semaine, la paroi dorsale de l'estomac grandit plus vite que la paroi ventrale, donnant ainsi naissance à la **grande courbure de l'estomac**. Dans le même temps, la déformation que subit la paroi ventrale est à l'origine de la **petite courbure de l'estomac**. La continuation de la croissance différentielle du segment supérieur de la grande courbure aboutit à produire, à la fin de la septième semaine, le **fundus** et l'**incisure cardiale**.

L'estomac tourne au cours des septième et huitième semaines. L'estomac en voie de développement subit une rotation de 90 degrés, autour d'un axe crânio-caudal, de telle sorte que la grande courbure se situe à gauche et la petite courbure, à droite (voir Fig. 9.3*D*). Comme indiqué dans la figure 9.4, l'amincissement différentiel du côté droit du **mésogastre dorsal** (la portion du mésentère dorsal qui attache l'estomac) est censé jouer un rôle dans cette rotation. Les plexus vagaux droit et gauche qui cheminent, à l'origine, dans le mésoderme de chaque côté du tube digestif tournent donc également pour devenir les troncs vagaux postérieur et antérieur dans la région de l'estomac. Cependant, des fibres de ces plexus se mélangent quelque peu de sorte que la partie caudale des troncs vagaux antérieur et postérieur contient des fibres de chacun d'eux. L'estomac tourne également mais légèrement autour d'un axe ventro-dorsal de telle manière que la grande courbure regarde légèrement en direction caudale et la petite courbure, un peu crânialement (voir Fig. 9.3*D*).

La rotation de l'estomac et la fusion secondaire du duodénum avec la paroi dorsale du corps est à l'origine de la bourse omentale ou petite cavité péritonéale. Les rotations de l'estomac déforment le duodénum présomptif à la manière d'un C, en le déplaçant également vers la droite, jusqu'à ce qu'il arrive au contact de la paroi dorsale du corps pour adhérer à celle-ci et devenir secondairement rétropéritonéal (Fig. 9.5). La rotation de l'estomac et la fusion du duodénum aboutissent à la formation d'un espace situé au dos de l'estomac et appelé **petite cavité péritonéale** (voir Fig. 9.5). Le reste de la cavité péritonéale constitue la **grande cavité**.

La petite cavité grandit comme conséquence de l'allongement progressif du mésogastre dorsal unissant l'estomac à la paroi postérieure du corps. Le vaste pli suspendu du mésogastre, appelé **grand omentum**, pend, depuis la paroi dorsale du corps et la grande courbure de l'estomac, pour draper les organes plus inférieurs de la cavité abdominale (voir Fig. 9.5*C*). La portion de la petite cavité située directement au dos de

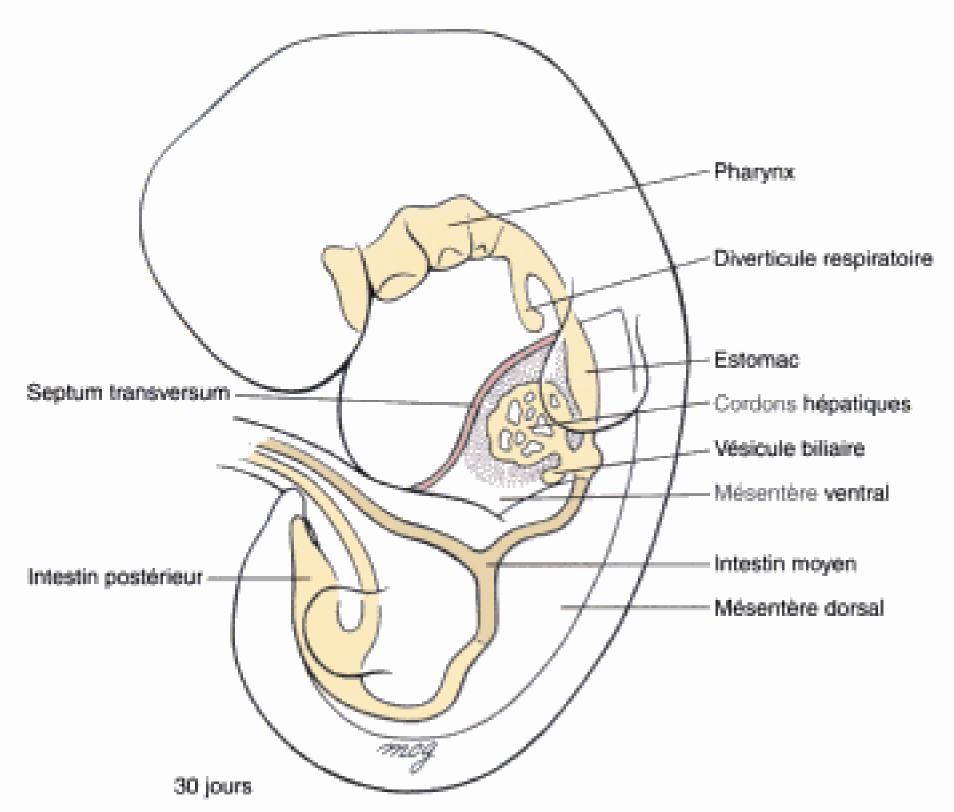


Fig. 9.2 Structure du tube digestif. L'intestin antérieur comprend le pharynx, situé au-dessus du diverticule respiratoire, l'œsophage thoracique et un segment abdominal, inférieur au diaphragme. Celui-ci réunit la partie abdominale de l'œsophage, l'estomac ainsi qu' à peu près la moitié du duodénum ; il est à l'origine du foie, de la vésicule biliaire, du pancréas et des conduits associés. L'intestin moyen donne la moitié du duodénum, le jéjunum, l'iléon, le côlon ascendant et à peu près les deux tiers du côlon transverse. L'intestin postérieur forme un tiers du côlon transverse, le côlon descendant, le côlon sigmoïde et les deux tiers supérieurs du canal ano-rectal. L'œsophage abdominal, l'estomac et la partie supérieure du duodénum sont suspendus par les mésentères dorsal et ventral ; le tube digestif abdominal, à l'exclusion du rectum, n'est muni que d'un mésentère dorsal.

l'estomac constitue le **récessus supérieur de la petite cavité** et celle qui s'étend dans le grand omentum, le **récessus inférieur**. Cependant, ce dernier se ferme au cours de la vie foetale, lorsque fusionnent les plis antérieur et postérieur du grand omentum.

Un système de glandes digestives se développe à partir de bourgeons endodermiques du duodénum

Le parenchyme hépatique, la vésicule biliaire et leurs bourgeons de conduits émanant de l'endoderme duodénal croissent dans le septum transversum. Aux environs du jour 22, un petit épaississement endodermique, la **lame hépatique**, apparait sur le versant ventral du duodénum. Dans les jours qui suivent, cette lame prolifère et constitue le **diverticule hépatique** qui s'accroît dans la région inférieure du septum transversum (Fig. 9.6). Ce diverticule donne des **cordons hépatiques** ramifiés qui sont à l'origine des hépatocytes (parenchyme), des **canalicules biliaires** et des **conduits hépatiques**. Le **stroma de soutien**, mésoblastique, du foie provient, quant à lui, du mésoderme splanchnopleural situé près de la région cardiale de l'estomac.

À l'origine, le foie de l'embryon est essentiellement un **organe hématopoïétique**. Déjà au cours de la quatrième semaine, des cellules sanguines commencent à être formées dans des foyers d'hématopoïèse, dérivés du mésenchyme du septum transversum. Des cellules hépatiques de foetus ont été injectées à d'autres foetus souffrant de troubles immunodéficitaires ou du systè-

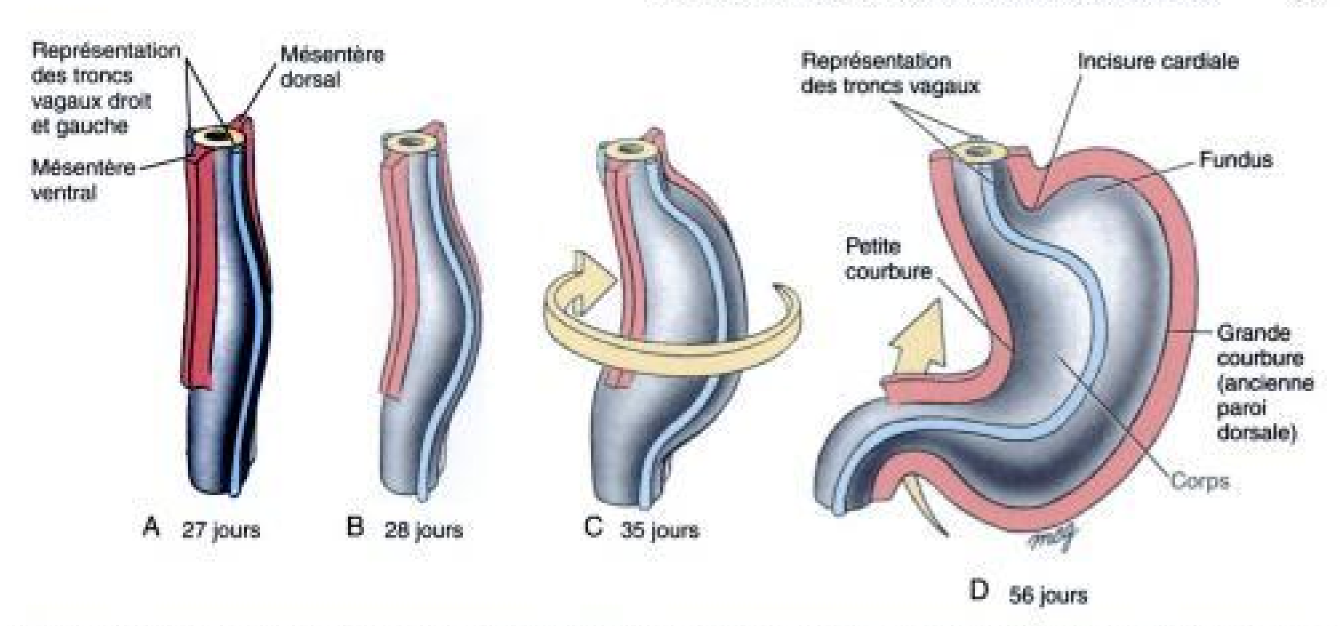


Fig. 9.3 Rotations de l'estomac. *A-C*, Vues frontales obliques ; *D*, Vue frontale directe. La paroi postérieure de l'estomac subit une expansion, au cours des quatrième et cinquième semaines, pour former la grande courbure. Durant la septième semaine, l'estomac tourne sur son axe longitudinal, dans le sens des aiguilles d'une montre (lorsqu'il est regardé par au-dessus).

me hématopoïétique pour recoloniser celui-ci avec des cellules-souches normales (voir Ch. 15).

Au jour 26, un épaississement endodermique distinct apparaît sur le versant ventral du duodénum, tout juste caudalement à la base du diverticule hépatique ; il s'étend dans le mésentère ventral (voir Fig. 9.6). Ce **diverticule cystique** va former la **vésicule biliaire** et le **conduit cystique**. Comme indiqué dans la figure 9.6, le diverticule cystique n'apparaît pas avant que les cellules situées à la jonction des conduits hépatique et cystique ne prolifèrent et ne forment le **conduit cholédoque**. Il en résulte que le conduit cystique en formation est écarté du duodénum. La vésicule biliaire et le conduit cystique se constituent à partir de populations de cellules duodénales histologiquement distinctes.

Le pancréas résulte de la fusion des bourgeons pancréatiques dorsal et ventral. Au jour 26, un autre bourgeon duodénal commence à grandir dans le mésentère dorsal, juste à l'opposé du diverticule hépatique. Ce diverticule endodermique est le **bourgeon pancréatique dorsal** (voir Fig. 9.6). Au cours des quelques jours suivants, pendant que s'allonge le bourgeon pancréatique dorsal dans le mésentère dorsal, un autre diverticule endodermique, le **bourgeon pan-**

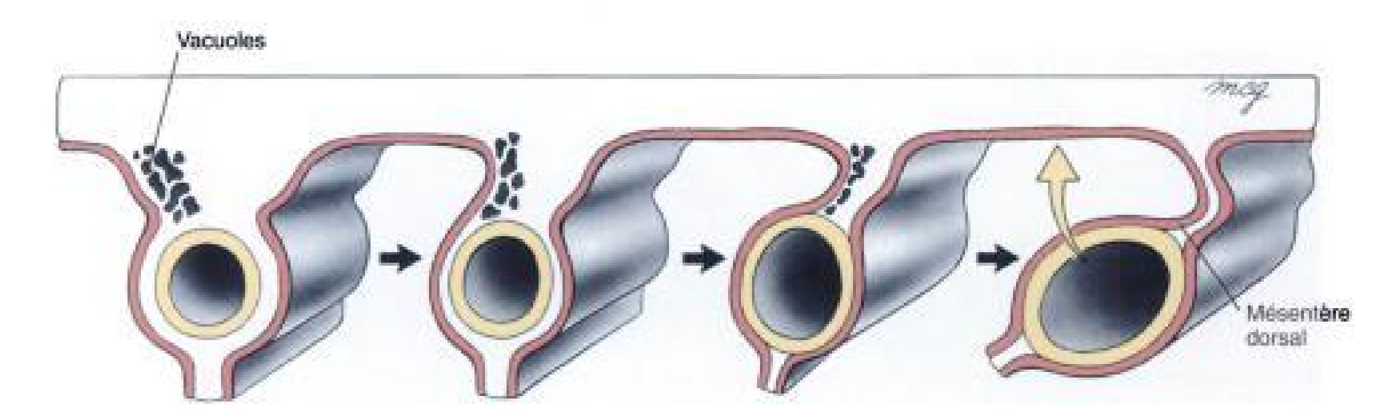


Fig. 9.4 La rotation de l'estomac autour de son axe longitudinal commence par la vacuolisation du versant droit de l'épaisse barre mésenchymateuse par laquelle l'estomac est inititalement suspendu à la paroi postérieure du corps.

Fig. 9.5 Développement du grand omentum et de la bourse omentale. *A, B,* La rotation de l'estomac et la croissance du mésogastre dorsal sont à l'origine d'une expansion en forme de sac (le grand omentum) appendue à la grande courbure de l'estomac. *B, C,* Lorsque le duodénum se tourne vers la droite, il fusionne secondairement avec la paroi abdominale, emprisonnant l'espace situé derrière l'estomac et dans la cavité du grand omentum. Cet espace représente la petite cavité péritonéale. La principale communication entre celle-ci et la grande cavité péritonéale est le foramen épiploïque de Winslow.

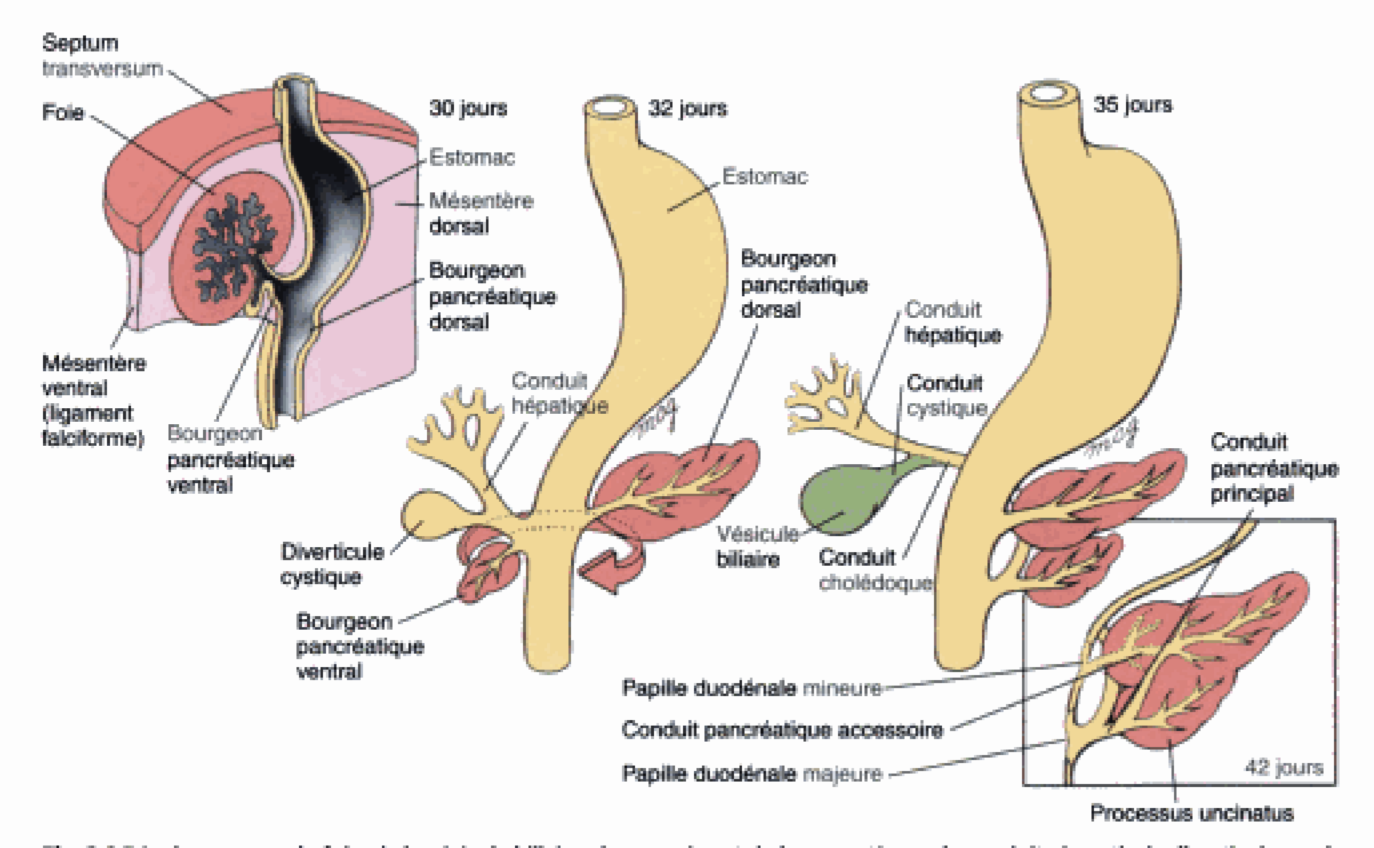


Fig. 9.6 Développement du foie, de la vésicule biliaire, du pancréas et de leurs systèmes de conduits à partir de diverticules endodermiques du duodénum. Le bourgeon hépatique commence dans le mésentère ventral, au cours de la quatrième. Le diverticule cystique et le bourgeon pancréatique ventral se développent également dans le mésentère ventral alors que le bourgeon pancréatique dorsal s'étend dans le mésentère dorsal. Au cours de la cinquième semaine, le bourgeon pancréatique ventral migre autour du côté postérieur (initialement le côté droit) du duodénum pour fusionner avec le bourgeon pancréatique dorsal. Le conduit principal du bourgeon ventral deviendra, finalement, le conduit pancréatique principal qui draine tout le pancréas.

créatique ventral, prolifère dans le mésentère ventral, tout juste caudalement à la vésicule biliaire en formation (voir Fig. 9.6). Au jour 32, le conduit principal du bourgeon pancréatique ventral s'unit à l'extrémité proximale du conduit cholédoque.

Durant la cinquième semaine, l'ostium du conduit cholédoque et le bourgeon pancréatique ventral migrent dorsalement, autour du duodénum, jusqu'au mésentère dorsal (voir Fig. 9.6). Au début de la sixième semaine, les bourgeons pancréatiques dorsal et ventral se trouvent l'un à côté de l'autre, dans le plan du mésentère dorsal, et fusionnent, à la fin de cette même semaine, pour constituer le pancréas définitif. Le bourgeon pancréatique dorsal est à l'origine de la **tête**, du **corps** et de la **queue** du pancréas alors que le bourgeon pancréatique ventral donne le **processus uncinatus**, en forme de crochet. Comme le duodénum, le pancréas fusionne avec la paroi dorsale du corps pour devenir secondairement rétropéritonéal.

Occasionnellement, le pancréas forme parfois un anneau complet autour du duodénum, réalisant ce qui est connu sous le nom de **pancréas annulaire**. Comme indiqué dans la figure 9.7, cette anomalie se produit probablement lorsque les deux lobes d'un bourgeon pancréatique ventral bilobé (une variation normale) migrent dans des directions opposées, autour du duodénum, pour fusionner avec le bourgeon pancréatique dorsal. Un pancréas annulaire comprime le duodénum et peut provoquer une obstruction intestinale.

Lorsque les bourgeons pancréatiques ventral et dorsal s'unissent, leurs systèmes de canalicules et de conduits s'anastomosent également (voir Fig. 9.6). Le conduit originaire du bourgeon dorsal dégénère habituellement ; il ne persiste que le conduit ventral, appelé maintenant **conduit pancréatique principal**, comme communication avec le duodénum. Le conduit pancréatique principal et le conduit cholédoque s'unissent et déversent leurs sécrétions dans le duodénum,

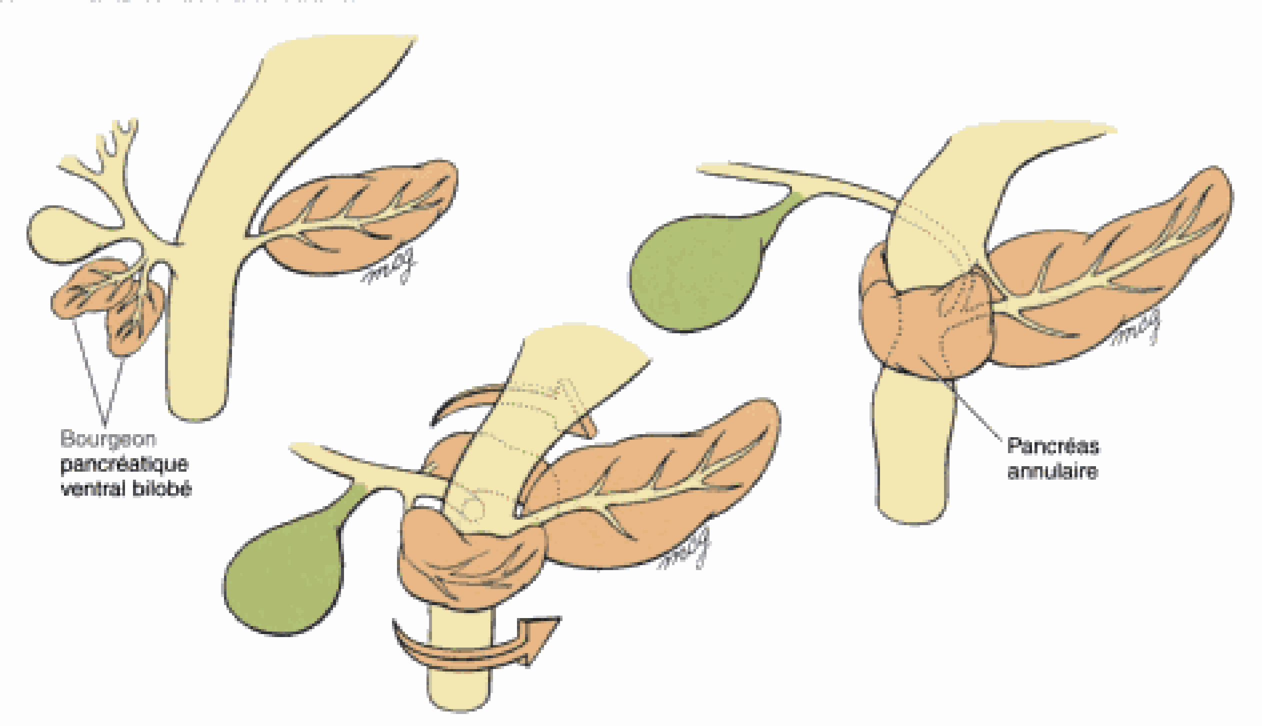


Fig. 9.7 Le bourgeon pancréatique ventral peut présenter deux lobes. Si ceux-ci migrent autour du duodénum, dans des directions opposées, pour fusionner avec le bourgeon pancréatique dorsal, il se constitue un pancréas annulaire.

par l'intermédiaire de l'ampoule hépato-pancréatique ou **ampoule de Vater**, qui s'ouvre au niveau de la **papille duodénale majeure**. Chez certains sujets, le conduit pancréatique dorsal ne disparaît pas ; il forme un conduit pancréatique accessoire qui débouche dans le duodénum au niveau de la **papille duodénale mineure** (voir Fig. 9.6).

Les **cellules exocrines** du pancréas, qui produisent les enzymes digestifs, se différencient à partir de l'endoderme des bourgeons pancréatiques. L'origine des **cellules pancréatiques endocrines** des îlots de Langerhans est controversée. Il a été suggéré qu'elles dériveraient de la crête neurale. Cependant, des expériences de marquage cellulaire (dont les embryons chimères caille-poulet) ou d'animaux transgéniques indiquent qu'elles proviennent de l'endoderme du tube intestinal.

LA RATE DÉRIVE DU MÉSOGASTRE DORSAL ET NON DE L'ENDODERME DU TUBE INTESTINAL

Lorsque le mésogastre dorsal de la petite cavité péritonéale commence à s'étendre, à la fin de la quatrième semaine, une condensation mésenchymateuse s'y développe, près de la paroi du corps. Cette condensation se différencie au cours de la cinquième semaine pour donner naissance à la **rate**, organe lymphoïde sur la circulation sanguine (voir Fig. 9.5). Des condensations spléniques plus petites, appelées **rates accessoires**, peuvent exister près du hile de l'organe principal. Il est important de se rappeler que la rate est un dérivé *mésodermique* et non un produit de l'endoderme intestinal comme la plupart des viscères intra-abdominaux. La rotation de l'estomac et la croissance du mésogastre dorsal déplacent la rate vers la gauche de la cavité abdominale. La rotation du mésogastre dorsal établit également une connexion, le **ligament spléno-rénal**, entre la rate et le rein gauche. La portion de mésentère dorsal située entre la rate et l'estomac a reçu le nom de **ligament gastro-splénique**.

À l'origine, la rate est un organe hématopoïétique et ce n'est que secondairement qu'elle acquiert son caractère lymphoïde définitif. Au cours du **stade préliminaire** de son développement et jusqu'à 14 semaines, la rate est strictement hématopoïétique. Entre les semaines 15 et 18 (**stade de transformation**), son architecture lobulaire caractéristique se développe et le **stade de colonisation lymphoïde** débute lorsque les précurseurs des lymphocytes-T l'envahissent. À

partir de 23 semaines, les précurseurs des cellules B arrivent et constituent les **régions des cellules B** de la rate définitive.

LE MÉSENTÈRE VENTRAL EST À L'ORIGINE D'UNE MULTITUDE DE STRUCTURES LORSQU'IL EST ENVAHI PAR LE FOIE

Lorsque le foie s'accroît, la portion caudale du septum transversum (le mésentère ventral) est modifiée pour donner naissance à un certain nombre de structures membraneuses, y compris le revêtement séreux du foie et les membranes qui attachent celui-ci à l'estomac et à la paroi abdominale ventrale (Tableau 9.2). Comme indiqué dans le chapitre 6, le centre tendineux du diaphragme provient de la région supérieure du septum transversum. Au cours de la sixième semaine, l'accroissement du foie a pour effet d'établir la jonction avec les revêtements supérieur et inférieur du septum transversum et de les séparer (Fig. 8.9). La membrane séreuse inférieure du septum devient le **péritoine viscéral** qui recouvre presque l'entièreté de la surface du foie. À son pôle supérieur, cependant, le parenchyme hépatique vient au contact direct du centre tendineux du diaphragme en développement ; de ce fait, il est dépourvu de séreuse péritonéale. Cette zone deviendra l'**area nuda du foie** (voir Fig. 9.8). Le péritoine qui tapisse le diaphragme constitue, tout autour de cette région, un pli de *réflexion* sur la surface du foie. Etant donné que ce pli entoure l'area nuda à la manière d'une couronne, il a été appelé **ligament coronaire**. L'adhérence entre le foie et le diaphragme est à l'origine d'anastomoses entre les vaisseaux portes hépatiques et les veines systémiques du diaphragme.

Le segment étroit, en forme de faux, du mésentère ventral, qui relie le foie à la paroi abdominale ventrale, se différencie en une membrane, le **ligament falciforme** (voir Fig. 9.8). Le bord caudal, libre, de cette membrane est occupé par la veine ombilicale qui va de la paroi abdominale au foie. La portion de mésentère ventral située entre le foie et l'estomac s'amincit et devient une membrane translucide, le **petit omentum**. Le bord caudal de celui-ci, unissant le foie au duodénum en formation, constitue le **ligament hépato-duodénal** ; il contient la veine porte, l'artère hépatique commune et ses branches ainsi que les conduits hépatique, cystique et cholédoque. La région du petit omentum comprise entre le foie et l'estomac est appelée **ligament hépato-gastrique**.

Lorsque l'estomac tourne vers la gauche et que le foie se porte vers le côté droit de la cavité péritonéale, le petit omentum quitte le plan sagittal pour occuper le plan frontal (coronal). Cette nouvelle disposition des organes a pour effet de réduire la communication entre la petite cavité péritonéale et la grande à un passage étroit situé juste à l'arrière du petit omentum. Ce passage est connu sous le nom de **foramen épiploïque de Winslow** (voir Fig. 9.5).

LES ROTATIONS DE L'INTESTIN MOYEN SONT À L'ORIGINE DE LA CONFIGURATION DÉFINITIVE DE L'INTESTIN GRÊLE ET DU GROS INTESTIN

L'allongement rapide de l'iléon produit une anse iléale primaire qui fait hernie à travers l'ombilic

Au cours de la cinquième semaine, l'iléon présomptif, qui peut être distingué du côlon présomptif par la présence de l'ébauche du caecum, à la limite entre les deux formations, commence à s'allonger rapidement. L'iléon en développement le fait plus rapidement que ne grandit la cavité abdominale de telle sorte que l'intestin moyen est projeté en un pli dorso-ventral, en épingle à cheveu, appelé **anse intestinale primaire** (Fig. 9.9*A*). Le membre crânial de cette anse est à l'origine de la plus grande partie de l'iléon alors que le membre caudal deviendra les côlons ascendant et transverse. Le sommet de l'anse intestinale primaire est attaché à l'ombilic par le conduit vitellin et l'artère mésentérique supérieure descend le long du grand axe de cette anse. Au début de la sixième semaine, la poursuite de l'allongement de l'intestin moyen, associée à la pression causée par l'accroissement important des autres organes abdominaux (surtout le foie), a pour effet d'entraîner la herniation de l'anse intestinale primaire à travers l'ombilic (voir Fig. 9.9*B*).

L'anse intestinale primaire herniée subit une rotation initiale de 90 degrés dans le sens inverse de celui des aiguilles d'une montre

Lorsque l'anse intestinale primaire fait hernie à travers l'ombilic, elle subit également une rotation autour de l'axe de l'artère mésentérique supérieure (c'est-à-dire autour d'un axe dorso-ventral). Il s'agit d'une rotation

Tableau 9.2
Dérivés du septum transversum

RÉGIONS DU SEPTUM TRANSVERSUM	DÉRIVÉS
Région crâniale	Centre tendineux du diaphragme, myocytes des membranes pleuro-péritonéales
Mésenchyme central	Cellules hématopoïétiques du foie
Région caudale (mésentère ventral)	Ligament falciforme Péritoine viscéral du foie, y compris le ligament coronaire. Péritoine viscéral de la vésicule biliaire. Petit omentum, y compris les ligaments hépato-duodénal et hépato gastrique

de 90 degrés dans le sens inverse de celui des aiguilles d'une montre, pour une observation en vue ventrale, qui a pour effet de déplacer le membre crânial de l'anse en direction caudale, vers la droite de l'embryon, et le membre caudal, crânialement, vers la gauche de celui-ci (voir Fig. 9.9*B*). Cette rotation est achevée au début de la huitième semaine. Dans le même temps, l'intestin moyen continue sa différenciation. En s'allongeant, le jéjunum et l'iléon se disposent en une série de plis, les **anses jéjuno-iléales**, et le caecum en croissance présente un prolongement en forme de ver, l'**appendice vermiforme** (voir Fig. 9.9*C*).

Au cours de la dixième semaine, l'intestin moyen rentre dans l'abdomen et subit une rotation supplémentaire de 180 degrés

Le mécanisme responsable du retrait rapide de l'intestin moyen dans la cavité abdominale, au cours de la dixième semaine, n'est pas compris. Mais il pourrait résulter de l'accroissement relatif de la cavité abdominale par rapport à celui des viscères qu'elle contient. Lorsque l'anse

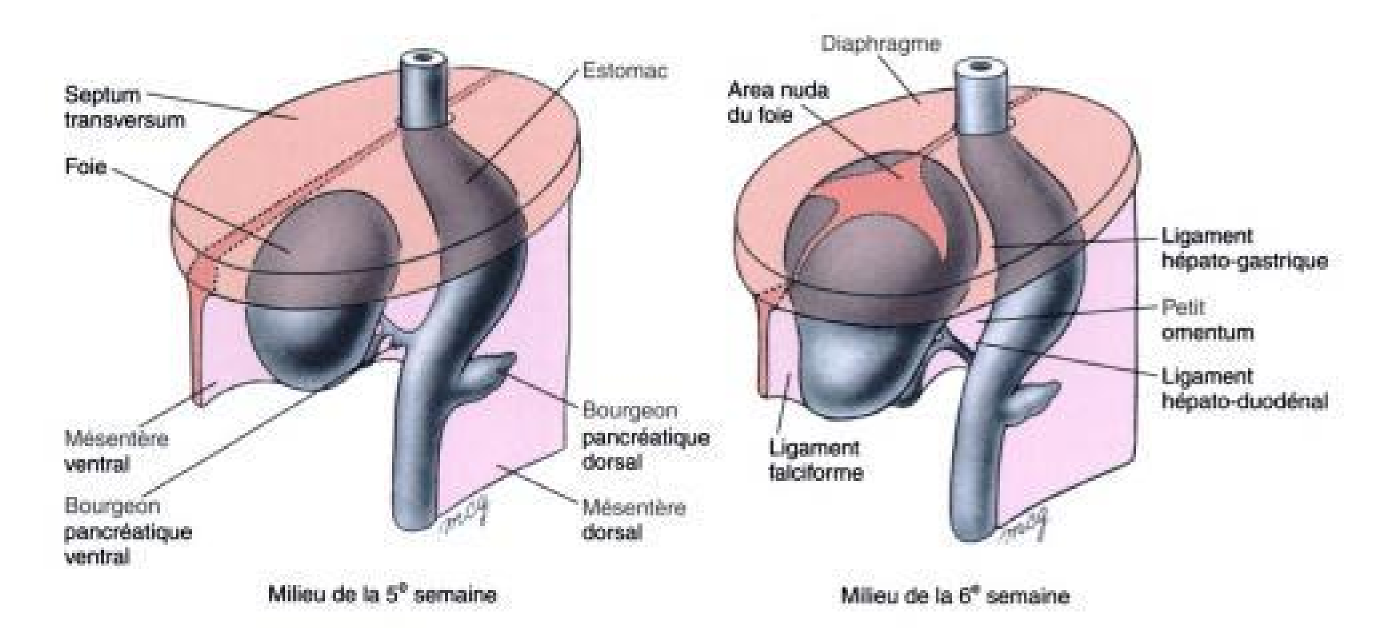
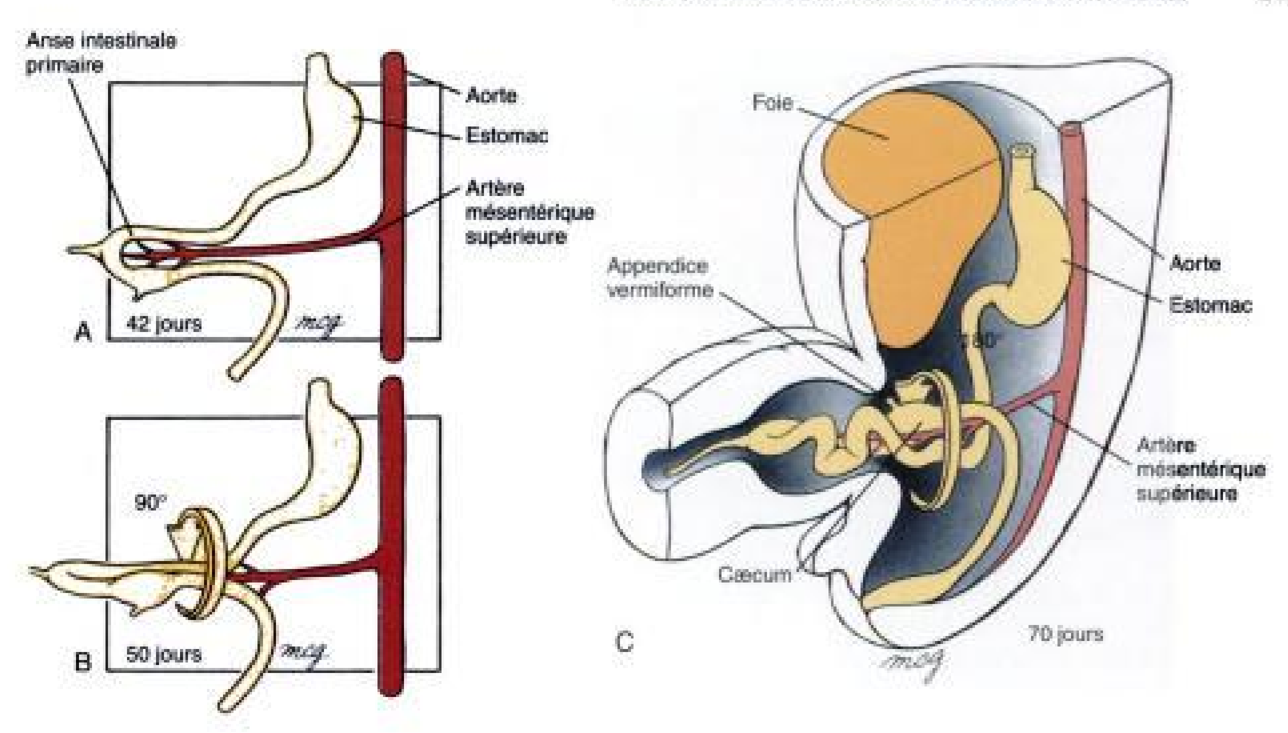


Fig. 9.8 Développement du foie et des membranes associées. En grandissant dans le mésentère ventral, le bourgeon hépatique finit par entrer en contact avec le diaphragme en formation. Le mésentère ventral, qui entoure le bourgeon hépatique en croissance, se différencie pour donner naissance au péritoine du foie. Ce péritoine se réfléchit sur le diaphragme et la zone de réflexion, qui entoure la partie du foie directement en contact avec le diaphragme (l'area nuda), devient le ligament coronaire. Le reste du mésentère ventral, unissant le foie à la paroi abdominale antérieure, est à l'origine du ligament falciforme tandis que la portion comprise entre le foie et la petite courbure gastrique constitue le petit omentum.



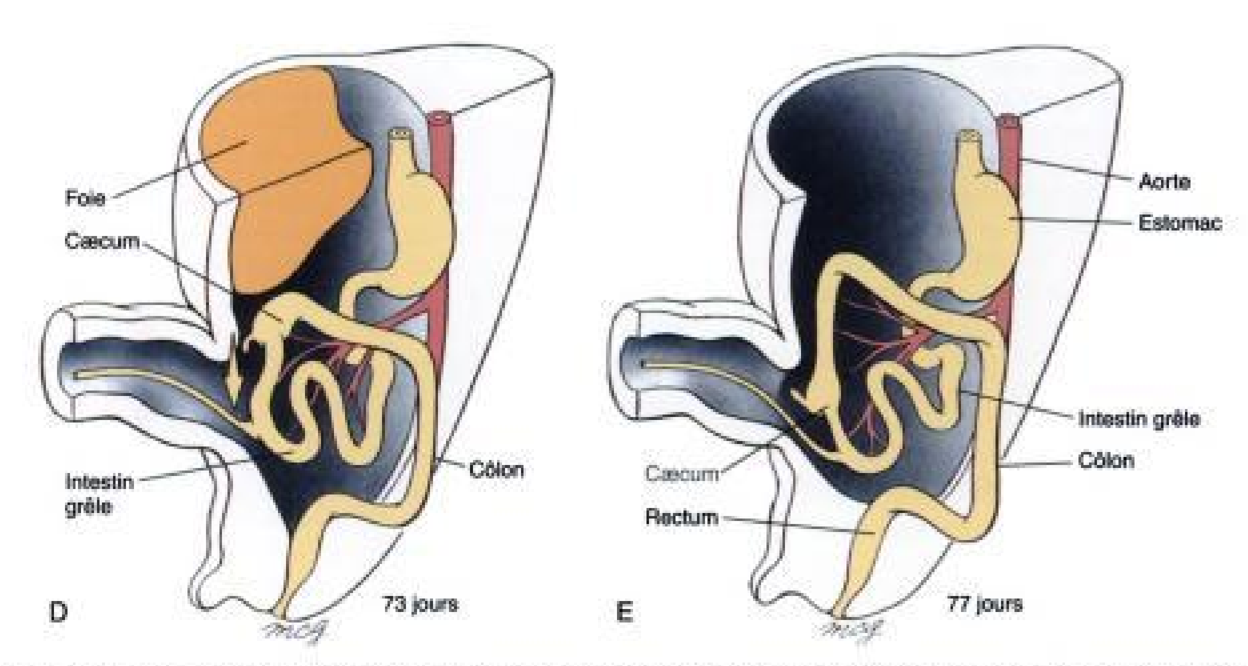


Fig. 9.9 Herniation et rotations de l'intestin. *A, B,* Commençant à la fin de la 6ᵉ semaine, l'anse intestinale primaire fait hernie à travers l'ombilic tout en tournant de 90 degrés dans le sens inverse de celui des aiguilles d'une montre pour une observation en vue frontale. *C,* L'intestin grêle s'allonge pour donner naissance aux anses jéjuno-iléales ; le caecum et l'appendice vermiforme se développent et, à la fin de la 10ᵉ semaine, l'anse intestinale primaire commence à se retirer dans la cavité abdominale tout en amorçant une rotation supplémentaire de 180 degrés dans le sens inverse de celui des aiguilles d'une montre. *D, E* Au cours de la 11ᵉ semaine, l'intestin moyen en cours de rétraction complète cette rotation au moment où le caecum se fixe secondairement, juste en dessous du foie. Le caecum est ensuite déplacé vers le bas, attirant dans la même direction la partie proximale de l'intestin postérieur pour former le côlon ascendant. Le côlon descendant est, dans le même temps, fixé au côté gauche de la paroi abdominale postérieure. Le jéjunum, l'iléon, les côlons transverse et sigmoïde restent suspendus par un méso.

intestinale retourne dans l'abdomen, elle subit une rotation supplémentaire de 180 degrés dans le sens opposé à celui des aiguilles d'une montre. Il en résulte que le côlon qui se rétracte a également subi une rotation totale de 270 degrés par rapport à la paroi postérieure de la cavité abdominale (voir Fig. 9.9*C-E*). Par conséquent, le caecum est amené dans une position qui le situe juste en dessous du foie, dans la région de la crête iliaque droite. Les intestins ont réintégré complètement la cavité abdominale au cours de la onzième semaine.

Les côlons ascendant et descendant deviennent secondairement rétropéritonéaux

Après le retour du gros intestin dans la cavité abdominale, les mésos dorsaux du côlon ascendant et du côlon descendant se raccourcissent et disparaissent pour amener ces organes au contact de la paroi dorsale du corps où ils adhèrent et deviennent secondairement rétropéritonéaux (voir Ch. 6). Le caecum se fixe à la paroi dorsale du corps par un court méso, un peu après son retour dans la cavité abdominale. Dans les côlons ascendant et descendant, le raccourcissement et la résorption des mésos sont probablement en rapport avec l'allongement relatif de la région lombaire de la paroi dorsale du tronc. Le côlon transverse ne s'attache pas à celle-ci ; il demeure un organe intrapéritonéal suspendu par son méso. La pression qu'il exerce pourrait contribuer à fixer le duodénum sous-jacent à la paroi du tronc. Le segment le plus inférieur du côlon, le côlon sigmoïde, reste également suspendu par un méso. La figure 9.10 fournit un résumé de la disposition finale des organes gastro-intestinaux par rapport à la paroi du corps.

LA PARTIE DISTALE DE L'INTESTIN POSTÉRIEUR DONNE LE RECTUM ET LE SINUS UROGÉNITAL

Le cloaque est partagé en un sinus urogénital primitif, antérieur, et un rectum, postérieur

Le segment du tube digestif primitif situé juste au côté profond de la membrane cloacale forme une expansion appelée **cloaque** (du latin, égout). Un mince diverticule, supéro-ventral, de ce cloaque, l'**allantoïde**, s'étend jusque dans le pédicule embryonnaire. Le devenir de cette structure vestigiale est envisagé dans la section des applications cliniques du présent chapitre. Entre la quatrième et la sixième semaine, le cloaque est partagé en un rectum, postérieur, et en un **sinus urogénital primitif**, antérieur, par la croissance d'une cloison frontale, le **septum uro-rectal**. Comme indiqué dans le chapitre 10, le sinus urogénital est à l'origine de la vessie urinaire, de l'urètre pelvien et d'une expansion inférieure, le **sinus urogénital définitif**. Chez l'homme, l'urètre pelvien donne les parties prostatique et membranacée de l'urètre tandis que le sinus urogénital définitif forme la partie pénienne de l'urètre. Chez la femme, l'urètre pelvien devient la partie membranacée de l'urètre et le sinus urogénital définitif, le vestibule du vagin. Toutes ces structures urogénitales dérivent donc de l'endoderme du tube digestif postérieur.

Le bord distal du septum uro-rectal s'unit à la membrane cloacale, divisant celle-ci en une **membrane urogénitale**, antérieure, et une **membrane anale**, postérieure. Cette fusion entre le septum uro-rectal et la membrane cloacale devient le **périnée**.

Des faits récents suggèrent que le septum uro-rectal est un système composé de deux éléments mésodermiques

Le septum uro-rectal a d'abord été considéré comme une barre unique de mésoderme croissant vers le bas, depuis le toit du cloaque jusqu'à la rencontre avec la membrane cloacale. Des faits récents suggèrent, cependant, que le septum uro-rectal est réellement un système composé de deux éléments mésodermiques intégrés : un feuillet supérieur, appelé **pli de Tourneux** et une paire de formations latérales, les **plis de Rathke** (Fig. 9.11). La section des applications cliniques du chapitre 10 décrit quelques anomalies uro-rectales qui semblent résulter d'erreurs dans l'intégration de ces deux constituants septaux.

Le pli de Tourneux apparaît le premier, au cours de la quatrième semaine, comme un coin crescentiforme de mésoderme se développant inférieurement, entre l'allantoïde et l'extrémité crâniale du cloaque. Ce cloisonnement frontal cesse de grandir lorsqu'il atteint le niveau du futur urètre pelvien. Les plis de Rathke apparaissent comme une paire de condensations mésodermiques, de chaque côté de la cavité, près de la membrane cloacale, qui grandissent en direction de la ligne médiane pour s'unir et fusionner avec le pli de Tourneux, complétant ainsi le septum uro-rectal.

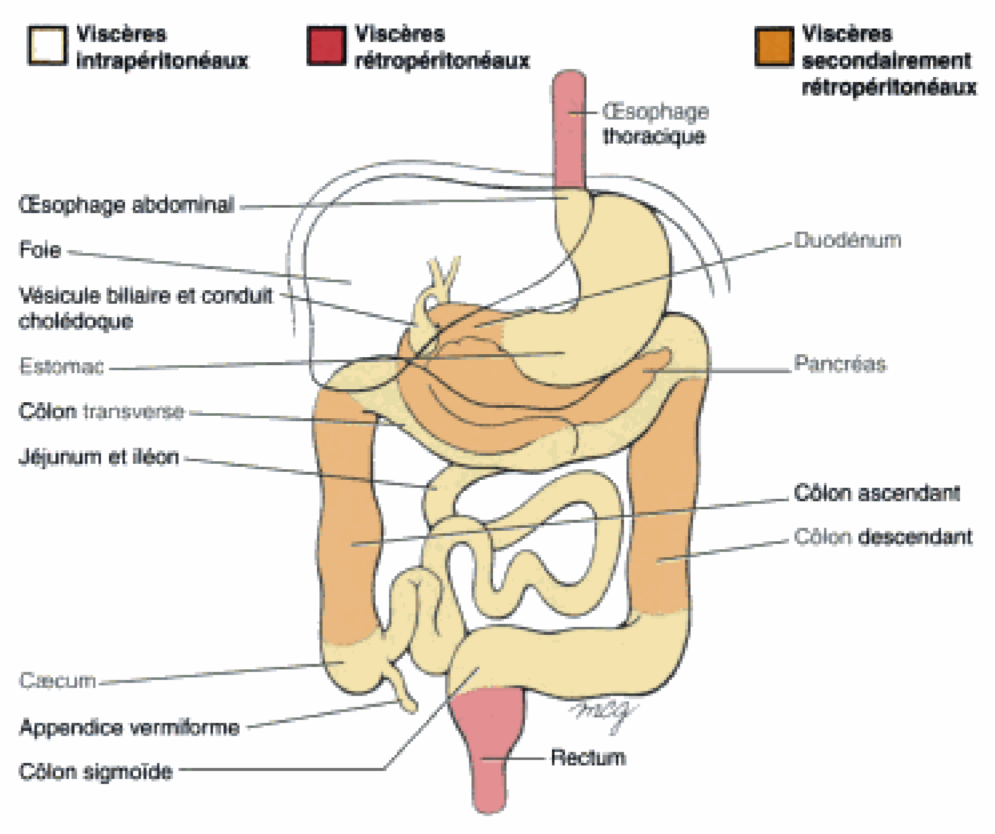


Fig. 9.10 Organes intrapéritonéaux, rétropéritonéaux et secondairement rétropéritonéaux du tractus gastro-intestinal abdominal.

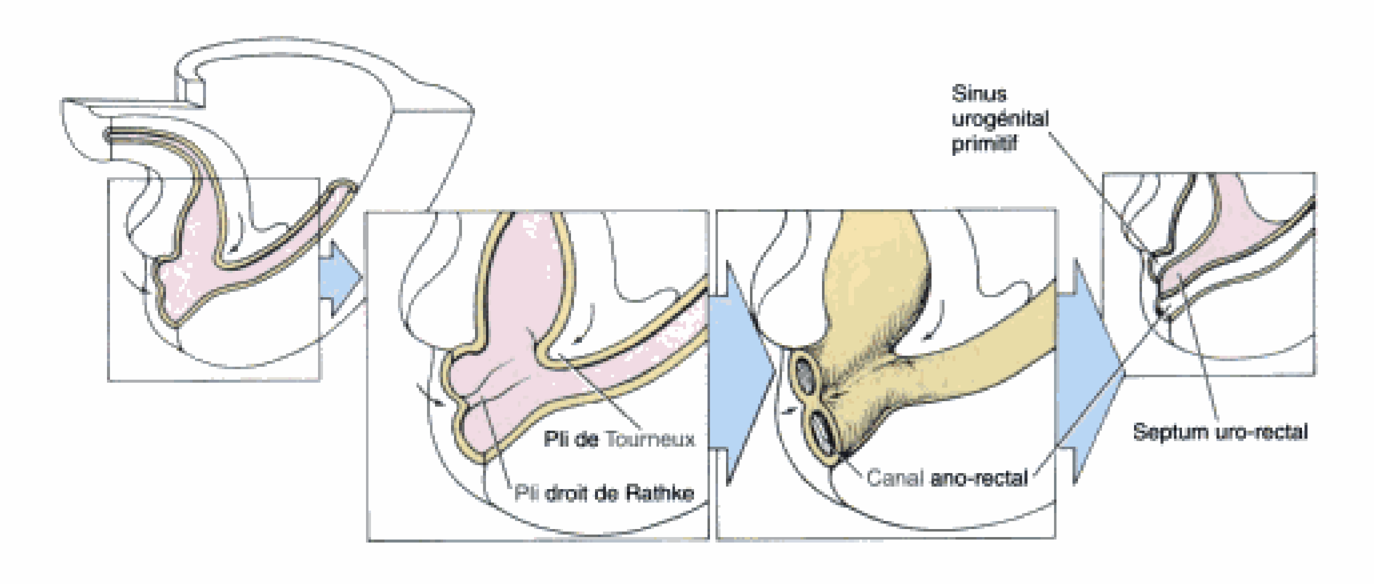


Fig. 9.11 Subdivision du cloaque, entre les semaines 4 et 6, en un sinus urogénital primitif, antérieur, et un rectum, postérieur. Le septum uro-rectal qui divise le cloaque est constitué de trois éléments distincts. Initialement, un pli supérieur, celui de Tourneux, croît vers le bas jusqu'au niveau du futur urètre pelvien. Le cloisonnement est complété ensuite par les plis droit et gauche de Rathke qui se développent dans un plan frontal.

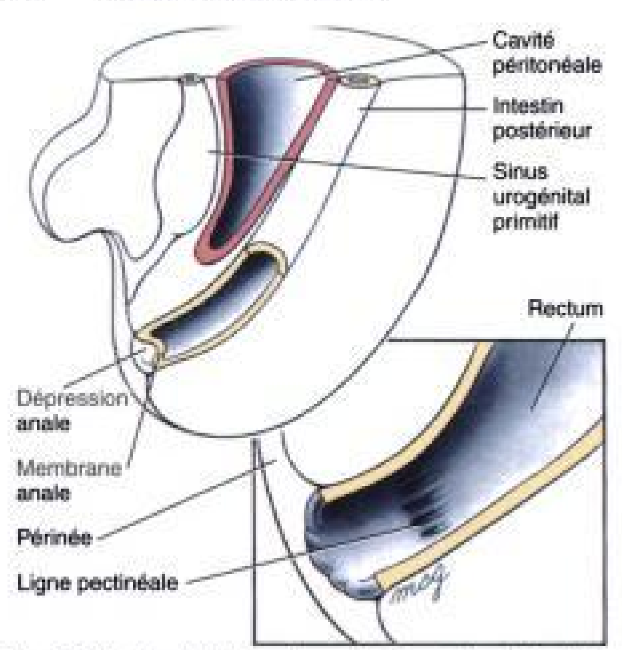


Fig. 9.12 Le tiers inférieur du canal ano-rectal est formé par une invagination ectodermique appelée dépression anale. La limite entre l'extrémité supérieure de la dépression anale et la partie inférieure du rectum est indiquée, chez l'adulte, par les plis de la muqueuse constituant la ligne pectinéale.

Le tiers inférieur du canal ano-rectal provient d'une dépression ectodermique

Les deux tiers supérieurs du canal ano-rectal tirent leur origine de la partie distale de l'intestin postérieur. Le tiers inférieur, au contraire, dérive d'une dépression ectodermique, la **dépression anale** ou **proctodéum** (Fig. 9.12). Cette dépression se constitue lorsque le mésenchyme prolifère et donne naissance à un bord saillant autour de la membrane anale. Celle-ci sépare donc les portions endodermique et ectodermique du canal ano-rectal ; elle disparaît au cours de la huitième semaine. L'endroit où se situait la membrane anale est indiqué, chez l'adulte, sous la forme d'un plissement irrégulier de la muqueuse ano-rectale et appelé **ligne pectinéale**. La vascularisation du canal ano-rectal s'accorde avec cette dualité de l'origine. Au-dessus de la ligne pectinéale, le canal reçoit des branches des artère et veine mésentériques inférieures, destinées à l'intestin postérieur, tandis qu'en dessous de cette même ligne, la circulation est tributaire des artère et veine iliaques internes. Des anastomoses entre les

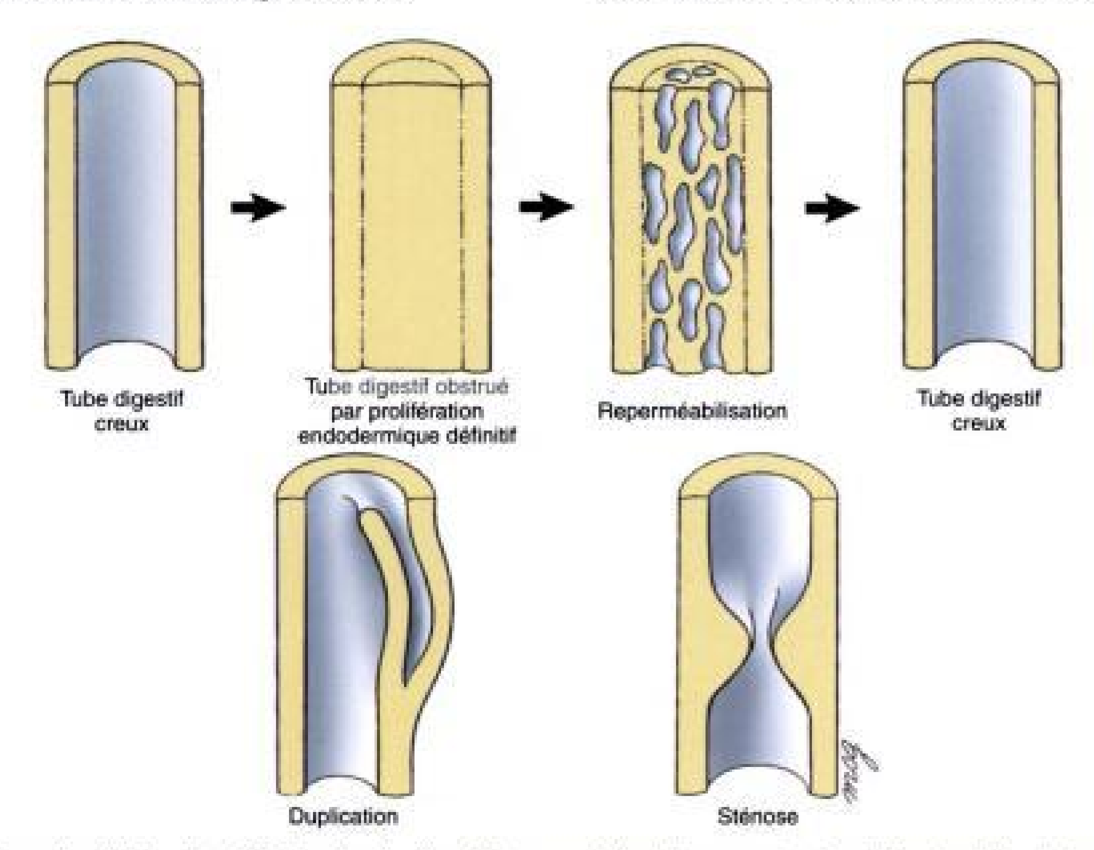


Fig. 9.13 Formation de la lumière définitive du tube digestif. Au cours de la sixième semaine, la prolifération de l'endoderme bordant la lumière du tube digestif aboutit à l'obstruction complète de celle-ci. La reperméabilisation est achevée au cours de la neuvième semaine. Une reperméabilisation incomplète ou anormale peut être à l'origine d'un dédoublement ou d'une sténose du tube digestif.

affluents de la veine rectale supérieure et ceux de la veine mésentérique inférieure, situées dans la muqueuse du canal ano-rectal, peuvent secondairement se dilater en hémorrhoïdes lorsque le retour veineux porte normal vers la veine cave inférieure est obstrué.

Le tube digestif devient transitoirement solide avant de subir une recanalisation

Au cours de la sixième semaine, l'épithélium endodermique du tube digestif prolifère jusqu'à la disparition complète de la lumière intestinale (Fig. 9.13). Durant les deux semaines suivantes, des vacuoles apparaissent dans ce tissu et fusionnent pour aboutir à la **recanalisation**. Finalement, l'épithélium définitif de la muqueuse se différencie, au cours de la neuvième semaine, à partir de l'endoderme bordant la nouvelle lumière. Une *sténose* ou un *dédoublement* du tube digestif peuvent résulter d'une recanalisation incomplète.

Le mésoderme qui recouvre le tube digestif primitif est à l'origine du tissu conjonctif de la sous-muqueuse et des couches de muscle lisse du tractus gastro-intestinal définitif.

Applications cliniques

Anomalies du développement gastro-intestinal

DES DÉFICIENCES DE LA PAROI ABDOMINALE ANTÉRIEURE PEUVENT ÊTRE À L'ORIGINE D'UN GRAND NOMBRE D'ANOMALIES DE L'INTESTIN MOYEN ET DE L'INTESTIN POSTÉRIEUR

L'omphalocèle résulte de l'absence de fermeture complète de l'ombilic. Occasionnellement, un enfant peut naître avec les viscères faisant hernie à travers la paroi antérieure de l'abdomen. Dans cette situation, appelée **omphalocèle**, les structures gastro-intestinales passent à travers un **anneau ombilical** non fermé. Pareille éventualité se produit environ 2,5 fois sur 10.000 naissances.

Dans un type d'omphalocèle, les organes font hernie à travers un fin sac, souvent rompu, dont la paroi est réduite à la seule membrane amniotique (Fig. 9.14*A*). Chez ces enfants, la herniation physiologique de l'intestin moyen se produit apparemment normalement, au cours de la sixième semaine, mais le retour dans la cavité abdominale, au cours de la dixième semaine, est incomplet. Dans un type d'omphalocèle quelque peu différent, les organes abdominaux font hernie, à travers un ombilic non fermé, dans un sac dont la paroi comprend le péritoine, le fascia subséreux ainsi que la membrane amniotique. La présence de péritoine indique que le tube digestif s'est rétracté normalement au cours de la dixième semaine mais qu'il a fait hernie une seconde fois du fait que la paroi abdominale ventrale ne s'est pas fermée dans la région de l'ombilic. Il y a discussion à propos de la cause de ce type de défaut de la paroi abdominale médio-ventrale. Le fait a été attribué à une plicature latérale incomplète de l'embryon entre les semaines quatre à huit ; de manière alternative, il pourrait correspondre au caractère incomplet de la migration et de la différenciation du mésoderme somitique qui, normalement, est à l'origine du tissu conjonctif cutané et de la musculature hypo-axiale de la paroi abdominale ventrale.

Le défaut pariétal abdominal, dans un omphalocèle, n'est pas toujours limité à l'ombilic et l'endroit où il se trouve peut déterminer quels organes subiront une éventration. Un défaut crânial à l'ombilic peut entraîner l'évagination du foie ou même du coeur, dans la situation connue sous le nom d'**ectopia cordis** (voir Fig. 9.14*B*). Lorsqu'il est inférieur au niveau du foie, il peut n'intéresser que le seul intestin moyen.

Un omphalocèle peut souvent coexister avec des anomalies cardiaques et rénales, comme constellation des malformations associées à une aberration chromosomique. Comme exemple,citons la **pentalogie de Cantrell** où s'observent un omphalocèle, une hernie diaphragmatique, une fissure sternale, une ectopie du coeur et une anomalie intracardiaque.

Dans le gastroschisis, le défaut de la paroi abdominale n'affecte pas l'ombilic. Le **gastroschisis** est un défaut ou une fission de la paroi abdominale




Fig. 9.14 Déficiences congénitales de la fermeture de la paroi abdominale antérieure. *A*, Omphalocèle. Un omphalocèle peut être refoulé dans la cavité abdominale en exerçant une compression à l'aide d'une enveloppe en Dacron. *B*, Ectopie du cœur provoquée par un défaut de fermeture de la paroi abdominale situé plus haut. (Photographies aimablement fournies par le Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio.)

ventrale entre les muscles droits de l'abdomen, juste au côté latéral de l'ombilic (Fig. 9.15). L'anneau ombilical se ferme normalement. Ce défaut siège habituellement du côté droit suggérant l'idée qu'il est en rapport avec une anomalie de l'involution de la veine ombilicale droite, au cours des cinquième et sixième semaines, entrainant comme conséquence un mauvais développement des éléments mésodermiques associés, dans cette région de la paroi abdominale ventrale. Les viscères font rarement hernie à travers ce défaut mais, lorsqu'ils le font, ils ne sont pas enveloppés dans un sac amnio-péritonéal comme c'est le cas dans un omphalocèle. Le gastroschisis diffère également de ce dernier par le fait qu'il est moins souvent associé à d'autres malformations et qu'il n'est pas en relation avec des anomalies chromosomiques. L'incidence du gastroschisis est d'environ 1 pour 10.000 naissances.

L'exstrophie vésicale, l'épispadias et des anomalies similaires de l'intestin postérieur sont également associés à des défauts de la paroi abdominale. Dans une série d'anomalies, allant de l'**épispadias** à l'**exstrophie vésicale ou cloacale**, les structures de l'intestin postérieur sont exposées à travers un défaut des éléments mésodermiques de la paroi abdominale ventrale. Dans l'épispadias, les moitiés droite et gauche du tubercule pénien ne fusionnent pas complètement (voir Ch. 10) de sorte que la partie pénienne de l'urètre a une ouverture anormale. Dans l'exstrophie vésicale, la vessie urinaire se voit dans un défaut de la paroi abdominale ; dans l'exstrophie cloa-



Fig. 9.15 Gastroschisis sévère. Comme c'est souvent le cas, les viscères font hernie à droite de l'ombilic. (Photographie aimablement fournie par le Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio.)



Fig. 9.16 Dans ce cas d'exstrophie cloacale, le cloaque indivis s'évagine à travers un défaut de la paroi antérieure situé au niveau où la membrane cloacale aurait dû se trouver. (Photographie aimablement fournie par le Children's Hospital Medical Centre, Cincinnati, Ohio.)

cale, les lumières de la vessie urinaire et du canal ano-rectal sont ouvertes (Fig. 9.16).

Dans ces états, le défaut de la paroi abdominale paraît être secondaire à une anomalie du développement de la **membrane cloacale**. D'après une première théorie, le trouble initial serait une membrane cloacale anormalement grande de sorte qu'au moment de la désagrégation de celle-ci il se créerait un orifice trop étendu pour être comblé par la fusion des structures mésodermiques situées de part et d'autre. Une membrane cloacale légèrement trop grande n'affecte que les tubercules péniens et ne produit qu'un épispadias ; lorsqu'elle est beaucoup trop grande, elle entraîne des malformations nettement plus radicales. Une théorie alternative attribue le mauvais développement de la paroi abdominale, dans ce complexe d'anomalies, à une disparition trop précoce de la membrane cloacale.

L'exstrophie vésicale accompagnée d'épispadias est l'anomalie la plus commune dans cette série morphologique survenant à peu près une fois sur 40.000 naissances. L'exstrophie cloacale, beaucoup moins fréquente, ne se rencontre qu'une fois sur 200.000 naissances. Toutes ces malformations sont à peu près deux fois plus fréquentes chez les garçons que chez les filles.

Rotation et fixation anormales de l'intestin moyen peuvent provoquer des malformations diverses

Comme décrit dans ce chapitre, la morphogenèse de l'intestin moyen est fondée sur une série relativement intriquée de *rotations* et de *fixations*. Il n'est dès lors pas surprenant que des erreurs dans l'une ou l'autre de ces étapes conduisent à un spectre varié d'anomalies (voir la section des principes expérimentaux du présent chapitre).

Les défauts de rotation de l'intestin moyen peuvent être classées en non-rotations, rotations en sens inverse et rotations mixtes (malrotations). L'anomalie appelée **non-rotation de l'intestin moyen** se produit lorsque l'anse intestinale primaire n'effectue pas sa rotation de 180 degrés, dans le sens inverse de celui des aiguilles d'une montre, à son retour dans la cavité abdominale (Fig. 9.17). La rotation initiale de 90 degrés peut se produire normalement. Il résulte de cette erreur que le membre crânial original de l'anse intestinale primaire (correspondant au jéjuno-iléon présomptif) se termine au côté droit du

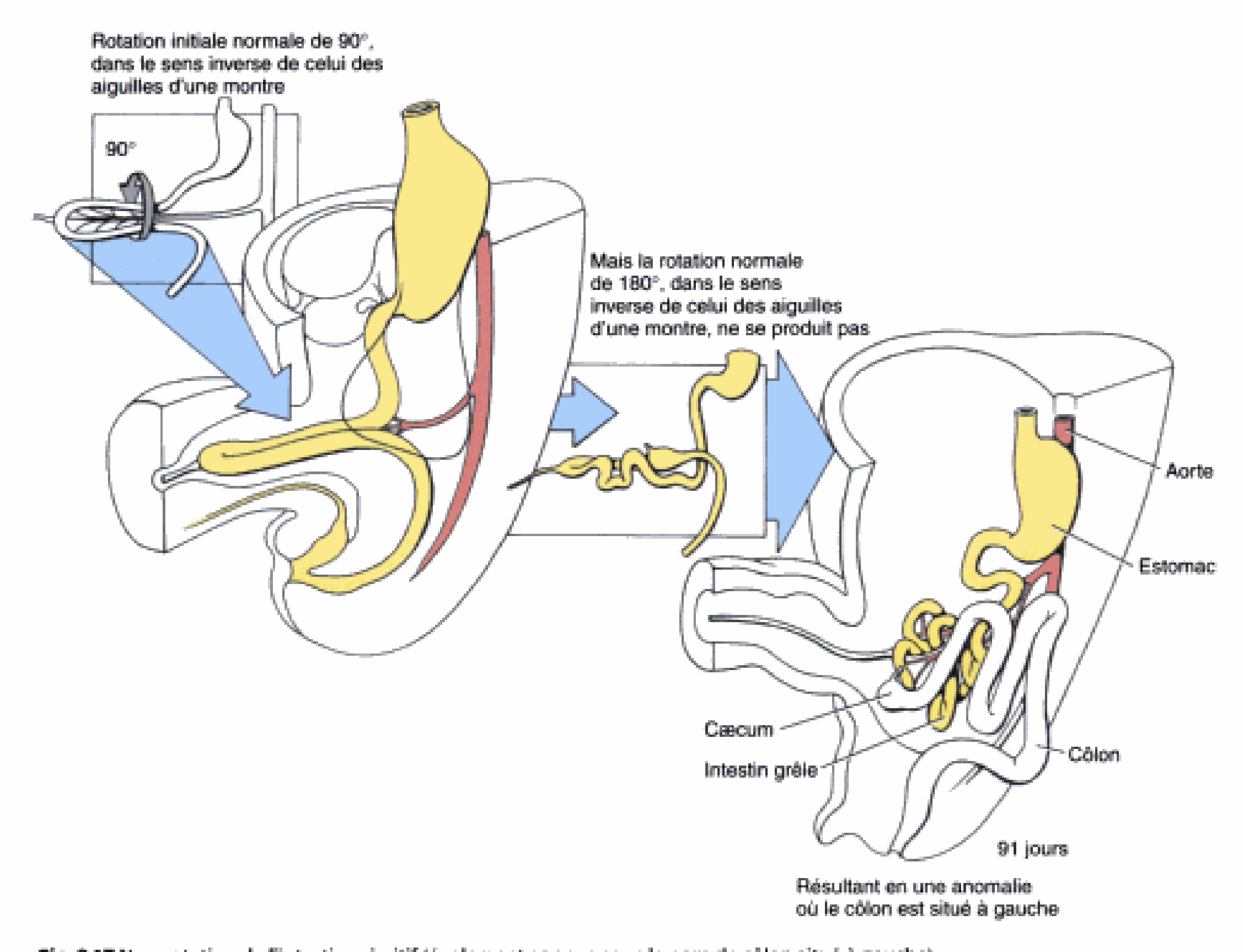


Fig. 9.17 Non-rotation de l'intestin primitif (également connue sous le nom de côlon situé à gauche).

corps et que le membre caudal original de cette même anse (correspondant essentiellement au côlon présomptif) se situe du côté gauche du corps. Pareille situation est, de ce fait, parfois appelée **côlon situé à gauche** (voir Fig. 9.17). Le cæcum et le segment le plus proximal du gros intestin peuvent ou non fusionner avec la paroi dorsale du corps pour devenir secondairement rétropéritonéaux.

Dans la **rotation inverse de l'intestin moyen**, l'anse intestinale primaire subit la rotation normale initiale de 90 degrés, dans le sens inverse de celui des aiguilles d'une montre, mais la seconde rotation, de 180 degrés, s'effectue dans le *sens des aiguilles d'une montre* et non à l'inverse. Il en résulte une rotation nette de 90 degrés dans le sens des aiguilles d'une montre (Fig. 9.18). Cette rotation amène les régions des intestins moyen et postérieur dans leurs rapports spatiaux normaux à cette importante exception près que le duodénum se trouve au côté ventral du côlon transverse et non à son côté dorsal. Le duodénum ne devient donc pas secondairement rétropéritonéal alors que ce sera le cas du côlon transverse.

Dans les **rotations mixtes de l'intestin moyen** (également appelées **malrotations**), le membre crânial de l'anse intestinale primaire ne subit que la rotation initiale de 90 degrés alors que le membre caudal

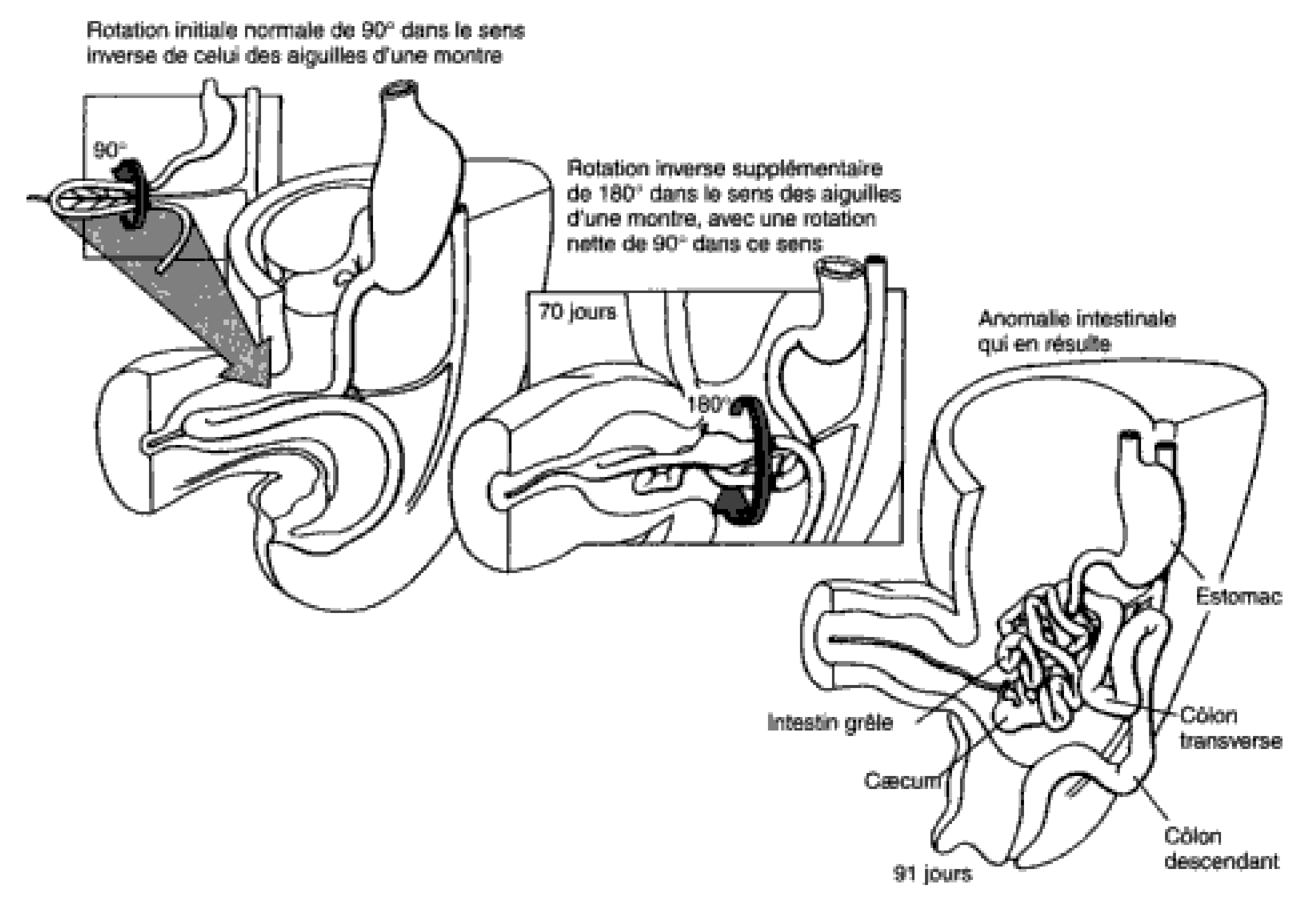


Fig. 9.18 Rotation inverse de l'intestin. La rotation nette est de 90 degrés, dans le sens de celui des aiguilles d'une montre, de sorte que les viscères dérivés de l'intestin moyen sont amenés à leur place normale dans la cavité abdominale mais le duodénum se trouve en avant du côlon transverse.

n'est soumis qu'à la seconde rotation de 180 degrés (Fig. 9.19). Le résultat de ce comportement mixte ou non-coordonné des deux membres est que l'extrémité distale du duodénum se fixe du côté droit de la cavité abdominale et le caecum s'attache près de la ligne médiane, juste en dessous du pylore. Cette position anormale du caecum peut entraîner l'étranglement du duodénum par une sangle de péritoine épaissi.

Les anomalies de rotation ou de fixation de l'intestin moyen peuvent provoquer une compression ou un volvulus des intestins. Une fraction significative de tous les cas d'obstruction intestinale correspond à des anomalies de rotation ou de fixation de l'intestin moyen. Des régions spécifiques de l'intestin, comme le duodénum, peuvent être attachées à la paroi dorsale du corps par des bandes anormales de mésentère, responsables de sténose ou d'obstruction. Alternativement, une malrotation peut laisser davantage que l'intestin moyen suspendu en un seul point de la paroi abdominale dorsale. De telles anses libres ont tendance à se tordre, à provoquer un **volvulus** capable d'induire une obstruction aiguë (Fig. 9.20). Un **vomissement bilieux** est un symptôme fréquent de volvulus intestinal.

Un volvulus intestinal peut également comprimer les vaisseaux sanguins et compromettre l'irrigation locale. Si l'apport artériel est supprimé dans une partie de l'intestin, il peut en résulter une ischémie intestinale ou **infarctus**. Un volvulus peut également comprimer les vaisseaux lymphatiques, supprimer ce drainage et provoquer un **engorgement veineux de la muqueuse** avec, comme conséquence, un **saignement gastro-intestinal**.

La présence d'une anomalie de la rotation est généralement signalée, pendant l'enfance, par des douleurs abdominales, du vomissement, un saignement gastro-intestinal ou un développement déficient. Une telle anomalie peut cependant être cliniquement silencieuse jusqu'à l'âge adulte. Le diagnostic de certitude demande

Le membre cranial (membre *a*) de l'anse intestinale subit une rotation normale de 90°, dans le sens inverse de celui des aiguilles d'une montre ; le membre caudal (membre *b*) ne tourne pas

a
90°
b

Le membre caudal (*b*) subit une rotation normale de 180°, dans le sens inverse de celui des aiguilles d'une montre ; le membre crânial (*a*) ne tourne pas

Anomalie intestinale résultante

Aorte
Estomac
Cæcum
Côlon transverse
Intestin grêle
Côlon descendant
91 jours

Fig. 9.19 Rotation mixte de l'intestin. Dans cette malformation, les membres crânial et caudal de l'anse intestinale primaire subissent des rotations indépendantes.

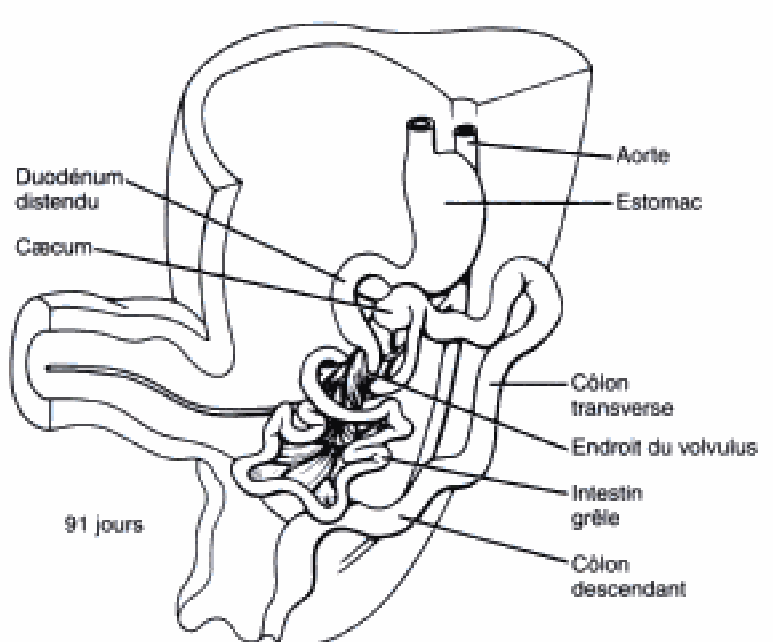


Fig. 9.20 Volvulus. Un volvulus peut se produire dans les régions où les anses intestinales suspendues peuvent pivoter sur elles-mêmes entraînant une constriction de la lumière et un risque de compression vasculaire.

souvent le recours à un repas ou un lavement baryté. Ces anomalies peuvent être corrigées chirurgicalement.

Les anomalies du conduit vitellin et de l'allantoïde affectent toutes les deux l'ombilic

Le diverticule de Meckel est une anomalie du conduit vitellin. Normalement, celui-ci régresse entre la cinquième et la huitième semaine (voir Ch. 10). Mais, chez environ 2 % des enfants nés vivants, il persiste comme un vestige variable en longueur et en situation (Fig. 9.21). Le plus souvent, il se présente comme un diverticule intestinal, de 1 à 5 cm de longueur, se projetant à partir du bord antimésentérique de l'iléon, en un endroit qui peut se situer jusqu'à 100 cm du caecum (Fig. 9.21*A*). Dans d'autres cas, une partie du conduit vitellin persiste dans la paroi abdominale donnant lieu à une **fistule omphalo-mésentérique**, un **entérokyste**, ou à un **cordon fibreux** unissant l'intestin grêle à l'ombilic (Fig. 9.21*B-D*). Ces états sont connus sous le nom collectif de **diverticule de Meckel** en honneur à J. F. Meckel qui fut le premier, au début du XIX[e] siècle, à discuter la base embryologique de cette anomalie. Le diverticule de Meckel est environ deux fois plus fréquent chez les garçons que chez les filles.

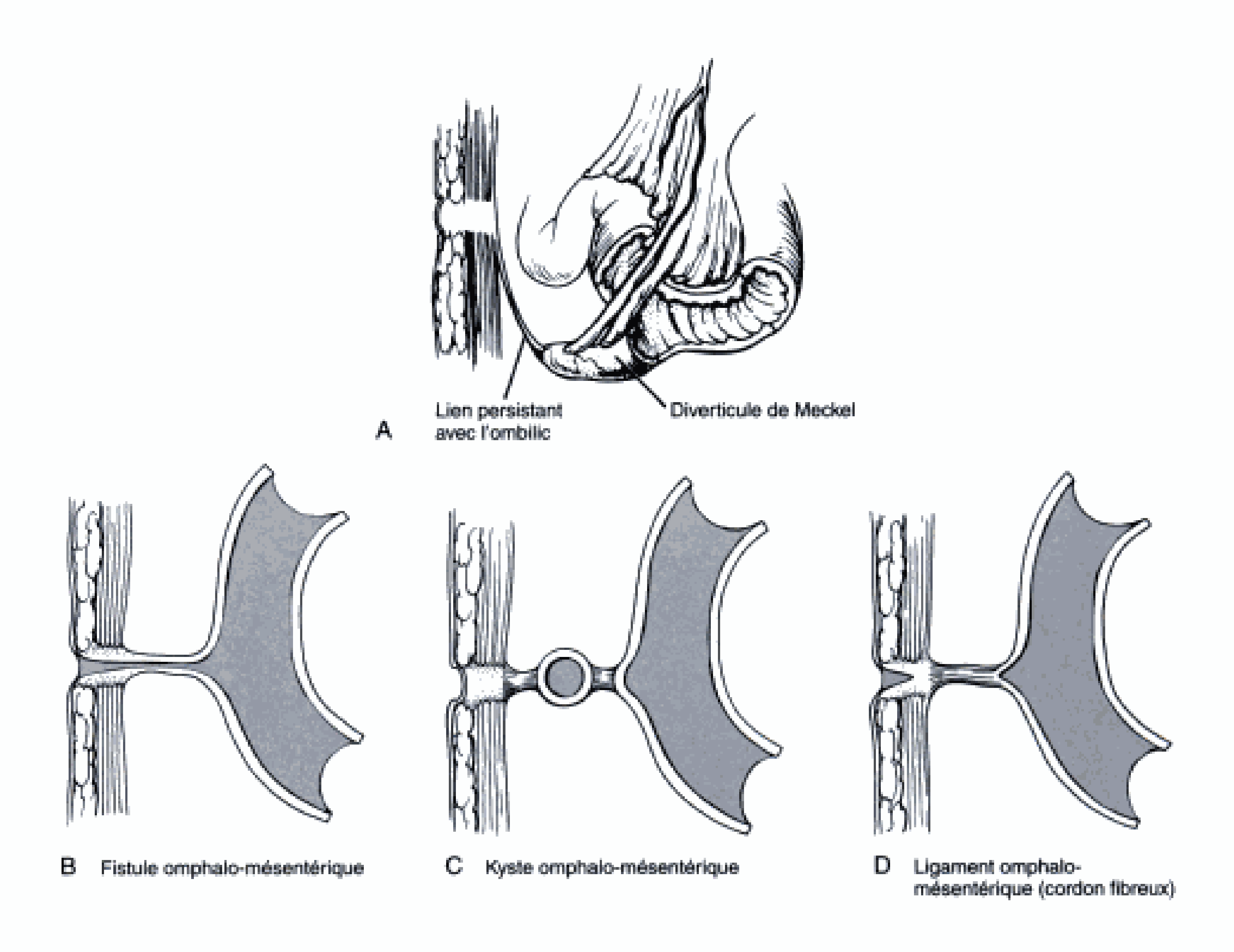


Fig. 9.21 Diverticule de Meckel. *A*, Diverticule de Meckel typique, projection digitiforme de l'iléon à environ 100 cm au côté proximal du caecum. Un diverticule de Meckel peut former (*B*) une fistule ouverte, mettant l'ombilic en communication avec l'iléon, (*C*) un kyste isolé, suspendu par des ligaments, ou (*D*) une union fibreuse attachant l'iléon à la paroi abdominale antérieure au niveau de l'ombilic. (Document aimablement offert par le Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio.)

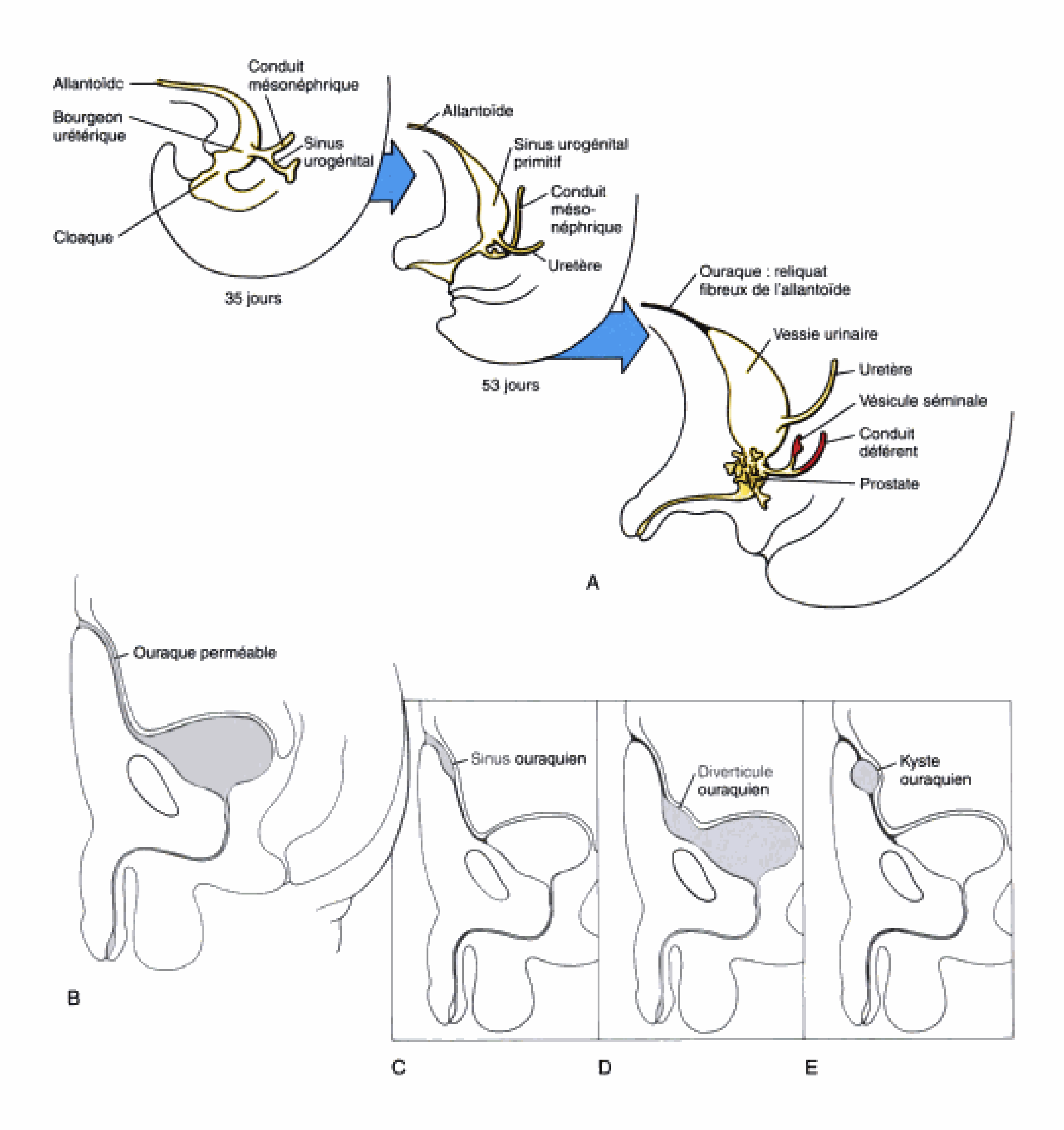


Fig. 9.22 Devenir de l'allantoïde. *A*, Normalement, l'allantoïde s'oblitère pour constituer l'ouraque ou ligament ombilical médian de l'adulte. Très rarement, des segments de l'allantoïde peuvent rester perméables et produire *(B)* une fistule ouraquienne, *(C)* un sinus ouraquien, *(D)* un diverticule ouraquien ou *(E)* un kyste ouraquien.

Il est admis que 15 à 35 % des sujets porteurs d'un diverticule de Meckel développent des symptômes d'obstruction intestinale, une hémorragie gastro-intestinale ou une infection du côlon. L'obstruction intestinale peut être provoquée par une bande fibreuse qui représente un vestige des vaisseaux vitellins unissant le diverticule à l'ombilic et qui enserre une partie de l'intestin grêle. Les symptômes peuvent ressembler à s'y méprendre à ceux de l'appendicite, avec une douleur péri-ombilicale se déplaçant ultérieurement dans le quadrant inférieur droit. La mortalité de tels cas non traités varie, selon les estimations, de 2,5 à 15 %.

L'oblitération incomplète de la lumière de l'allantoïde et de l'apex vésical peuvent provoquer des anomalies de l'ouraque. Normalement, l'allantoïde et l'extrémité supérieure de la vessie urinaire présomptive subissent une régression entre les quatrième et sixième semaines, au moment même où le septum uro-rectal divise le cloaque en un sinus urogénital, antérieur, et un rectum, postérieur. L'allantoïde et l'apex vésical en constriction sont transformés en un cordon fibreux, l'**ouraque** ou **ligament ombilical médian**, qui chemine à travers le tissu adipeux sous-péritonéal, depuis la vessie urinaire jusqu'à l'ombilic. Ce cordon a, chez l'adulte, une longueur d'environ 5 cm et une largeur de l'ordre du centimètre (Fig. 9.22*A*).

Chez un très petit nombre de sujets (il n'y a pas, en tout, plus d'une petite centaine de cas décrits), l'allantoïde, en tout ou en partie, ainsi que l'apex vésical restent ouverts et sont responsables d'un **ouraque perméable,** d'un **sinus ombilico-ouraquien**, d'un **diverticule vésico-ouraquien** ou d'un **kyste ouraquien** (voir Fig. 9.22*B-E*). Parmi les symptômes, citons une fuite d'urine par l'ombilic, une infection du tractus urinaire et une péritonite provoquée par la perforation de l'ouraque ouvert. Ces situations peuvent mettre la vie en danger. Comme dans le cas du diverticule de Meckel, les symptômes initiaux d'infection peuvent facilement donner le change avec une appendicite.

Principes expérimentaux

La base moléculaire de l'asymétrie bilatérale

LE TROISIÈME AXE DU DÉVELOPPEMENT DE L'EMBRYON EST L'AXE DROITE-GAUCHE

Les mécanismes qui sous-tendent la différenciation crânio-caudale et celle dorso-ventrale du jeune embryon ont été envisagées dans les chapitres 3 et 4. Cependant, comme il apparaît au niveau des chapitres 6 à 9, le développement des poumons, du coeur, de l'arbre vasculaire et du tractus gastro-intestinal présentent des différences significatives entre les côtés droit et gauche du corps. Ces différences sont dites d'**asymétrie bilatérale** du fait qu'elles ne se présentent pas la **symétrie en miroir** avec plus d'un plan de symétrie. Les mécanismes moléculaires qui contrôlent l'axe droite-gauche commencent à être compris.

La souris mutante *iv/iv* fournit un modèle animal du situs inversus de l'homme

Dans l'anomalie rare de l'homme, appelée **situs inversus viscerum totalis**, la latéralité de tous les viscères est inversée. Cette inversion est rarement complète ou exacte et des erreurs dans la plicature ou dans la rotation produisent souvent des malformations subsidiaires, comme les **malrotations de l'intestin moyen** décrite dans la section des applications cliniques du présent chapitre. Le plus souvent, les différents organes montrent une discordance dans la latéralité ou **hétérotaxie.** Par exemple, la plicature du coeur peut être inversée (**dextrocardie** ; Ch. 7) alors que la lobulation des poumons est normale (trois lobes à droite et deux, à gauche ; Ch. 6). En 1959, une souris mutante, *iv/iv*, a été trouvée porteuse d'un situs inversus (*iv* signifie *inversus viscerum).* Chez cette souris, la situation est héréditaire, autosomique, récessive et monogénique ; elle a été localisée sur le chromosome 12. En outre, une moitié seulement des souris homozygotes pour l'allèle mutant *iv* présente un situs inversus ; l'autre moitié montre une asymétrie bilatérale normale (appelée **situs solitus**). Par conséquent, le produit du gène de l'allèle sauvage est, apparemment, un constituant essentiel du mécanisme qui **prédispose** au développement de la symétrie bilatérale dans la direction correcte et qui détermine donc le **situs** des viscères. Si le produit de ce gène est absent ou défectueux (comme dans le cas de la souris *iv/iv*), le situs

normal ou inversé est acquis au hasard.

Le clonage de la mutation *iv* a fourni des renseignements intéressants pour une meilleure compréhension des premiers stades du développement droite-gauche. Il a été trouvé que la mutation *iv* intervient dans le gène de la dynéine, appelé *dynéine droite-gauche* ou *lrd*. Les dynéines sont des molécules motrices qui utilisent l'énergie de l'hydrolyse de l'ATP pour générer une force unidirectionnelle, le long des microtubules qui ont des extrémités + ou –. Il y a deux catégories de dynéines, cytoplasmiques et axonémales. Les dynéines cytoplasmiques introduisent les charges dans les cellules et les axonémales génèrent la force de glissement entre les microtubules, à l'origine des mouvements des cils. La séquence du gène *lrd* suggère que celui-ci encode une dynéine axonémale.

Cette connexion entre la dynéine et la latéralité, chez la souris, évoque celle observée chez l'homme, dans le syndrome de Kartagener. Les patients atteints de ce syndrome ont une latéralité distribuée au hasard ainsi qu'une immobilité des cils respiratoires et des spermatozoïdes. Ils présentent souvent de la stérilité et des infections chroniques du tractus respiratoire. L'analyse ultrastructurale de ces syndromes montre que les cils sont dépourvus de dynéine ou que celle-ci est altérée.

Le modèle du flux nodal

Chez les jeunes embryons de souris, aux environs de E 7.5, l'expression du gène *lrd* est limitée au noeud, une importante région organisatrice. Il est intéressant de noter que les cellules du noeud possède chacune un cil isolé. Une percée dans la compréhension survint lorsqu'il fut montré que les cils battent de manière à créer un courant qui déplace des liquides vers la gauche. Un **modèle de flux nodal** du développement gauche-droite fut proposé (Fig. 9.23). Selon ce modèle, le mouvement du liquide à travers le nœud génère une distribution asymétrique d'un **morphogène**, qui n'est pas encore identifié. Le gradient gauche-droite du morphogène brise la symétrie et initie une cascade génétique du développement gauche-droite.

Bien que ce modèle du flux nodal ne puisse être considéré comme fermement établi, il y a une certaine évidence importante pour l'accepter. Des souris mutantes pour les gènes de la kinésine, *Kif3A* et *Kif3B*, ont des cellules nodales sans cil et une altération du développement gauche-droite. Les kinésines sont fonctionnellement similaires aux dynéines en ce sens qu'elles génèrent une force de mouvement le long des microtubules (bien que, généralement, dans la direction opposée). Ces résultats indiquent que les gènes *Kif3A* et*Kif3B* sont nécessaires à l'assemblage des cils nodaux et suggèrent en retour que ceux-ci sont nécessaires au développement normal droite-gauche.

En outre, des souris avec des mutations du gène *lrd* ont été observées avec des cils nodaux immobiles. Ceci indique que la présence des cils n'est pas suffisante mais que leur mouvement est critique pour le développement normal, droite-gauche, ce qui est, à nouveau, en accord avec le modèle du flux nodal. D'autres modèles alternatifs ont été proposés mais pas encore prouvés pour les fonctions intracellulaires des gènes *Kif3B*, *Kif3B* et *lrd*, dans la genèse du gradient morphogène. L'organisation polarisée des microtubules dans les cellules du noeud pourrait, par exemple, diriger l'asymétrie des mouvements du morphogène par le noeud plutôt qu'à travers lui.

Des douzaines de gènes ont été impliqués dans le programme génétique du développement droite-

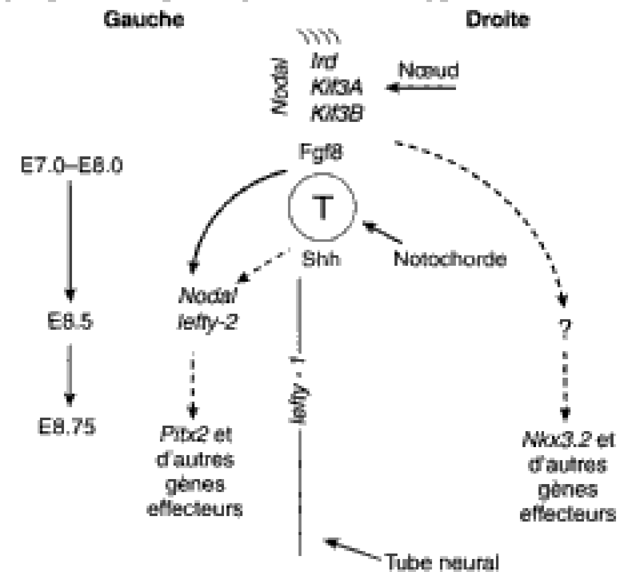


Fig. 9.23 Programme génétique du développement droite-gauche, chez les mammifères. Les cils du nœud génèrent un courant liquidien dirigé vers la gauche, créant une distribution asymétrique d'un morphogène, qui pourrait être Fgf8. Les gènes *lrd*, *Kif3A* et *Kif3B* sont tous requis pour le fonctionnement des cils nodaux. T représente le gène *brachyoure*, également nécessaire à l'expression de *nodal*, *lefty-1* et *lefty-2*. L'expression de *lefty-1* est limitée au côté gauche de la plaque du plancher du tube neural alors que *nodal*, *lefty-2* et *Pitx2* sont exprimés dans le mésoderme de la lame latérale gauche. Le gène homéobox *Nkx3.2* est exprimé dans la lame latérale droite du mésoderme. À gauche, figurent les temps approximatifs, en jours, du développement chez la souris.

gauche, dans diverses variétés d'espèces. Ici, nous nous sommes centré sur les gènes importants pour l'axe droite-gauche des mammifères en formation.

Immédiatement après l'apparition du flux nodal, deux gènes de la famille des facteurs de croissance Tgfβ, *nodal* et *lefty-1*, ont montré une distribution asymétrique dans la région du nœud. Le gène ***nodal*** est exprimé initialement à travers le nœud mais, après que les cils ont établi un courant liquidien vers la gauche, l'expression de ce gène se limite au seul côté gauche du nœud, dans une première des manifestations moléculaires de l'asymétrie droite-gauche. L'expression du gène *nodal* s'étend ensuite au mésoderme de la lame latérale gauche. À la suite de l'expression asymétrique de ***lefty-1***, dans la région nodale, celle-ci s'étend au côté gauche du plancher du tube neural. Un gène très voisin, ***lefty-2***, montre une asymétrie d'expression dans le mésoderme de la lame latérale gauche. Le facteur de croissance **Fgf8** est apparu capable d'activer l'expression des gènes *nodal* et *lefty-2*, suggérant qu'il pourrait représenter le morphogène qui fait battre les cils vers la gauche.

Pitx2, un gène homéobox, est en aval de *nodal* et *lefty-2* dans le programme de développement droite-gauche. Ce gène est également exprimé du côté gauche et semble être un effecteur, avec son expression qui persiste plus tard dans le développement, au cours de l'organogenèse. L'insuffisance haploïde (un type sauvage et un allèle mutant) du gène *Pitx2*, chez l'homme, est à l'origine du **syndrome de Rieger**, avec des anomalies des yeux et des dents. Il y a abondance de modèles animaux, y compris les souris homozygotes avec des mutations nulles ciblées de *Pitx2*, qui indiquent que ce gène occupe une fonction importante dans les phases terminales de la cascade génétique de l'expression de la latéralité. Un défaut marquant, observé dans la souris mutante *Ptx2*, par exemple, est l'isomérisme du poumon droit (deux poumons droits). Normalement, les poumons de la souris sont très différents l'un de l'autre, avec un poumon gauche n'ayant qu'un seul lobe et un droit, avec quatre lobes. Dans la mutation *Ptx2*, les deux poumons ont quatre lobes. À gauche, en absence de l'expression de *Ptx2*, un poumon droit se développe.

L'ordre des gènes dans un programme génétique est souvent déterminé en examinant leur expression chez les mutants. Par exemple, si, dans un programme, un gène A active le gène B et que celui-ci est nécessaire à l'activation du gène C, la mutation de B affectera C mais pas le gène A. Ainsi, il a été démontré que le gène *lrd* occupe une fonction élevée dans la hiérarchie de ceux du développement droite-gauche. Chez les mutants *lrd*, les expressions de *nodal*, *lefty-1*, *lefty-2* et *Pitx2* sont toutes altérées, indiquant ainsi qu'elles sont en aval de *lrd*. L'expression de *nodal*, par exemple, se fait au hasard chez les mutants *lrd/lrd*. Un quart des embryons de ce type montre une expression nodale normale du côté gauche et un autre quart a une expression inverse, uniquement du côté droit. De manière intéressante, un quart présente l'expression des deux côtés et un autre quart, celle d'aucun côté.

Constituants génétiques supplémentaires de la voie droite-gauche

Un travail fondamental précoce, réalisé chez l'embryon de poulet, a fourni le premier regard génétique sur le développement droite-gauche. Il a été montré qu'une substance ayant une action proche de l'activine (famille de Tgfβ) limitée au seul côté droit de la ligne primitive supprime l'expression de sonic hedgehog (SHH) de ce côté et induit celle du récepteur activine **cAct-RIIa**. L'expression de SHH restante, du côté gauche, s'est avérée capable d'induire l'expression en aval du gène *nodal* du côté gauche. Bien que les voies précises du développement droite-gauche puissent être différentes chez le poulet et chez les mammifères, il y a une évidence génétique pour un rôle important de ces gènes chez les mammifères également. SHH, par exemple, n'a pas été observé s'exprimant de manière asymétrique chez les mammifères, même les souris mutantes *SHH* présentent un certain nombre de défauts de la latéralité, comme des poumons gauches des deux côtés (isomérie pulmonaire gauche), la rotation embryonnaire ou l'absence de l'expression du gène *lefty-1*, qui est donc, apparemment, en aval de SHH.

En résumé, l'axe droite-gauche est le dernier à montrer de l'asymétrie. Des protéines motrices au niveau du noeud sont requises pour le développement normal droite-gauche. La motilité des cils semble créer une asymétrie droite-gauche dans la distribution du morphogène, au niveau du liquide qui entoure l'embryon. Ceci résulte de l'expression spécifiquement gauche de*nodal*, *lefty-1* et *lefty-2* qui, à leur tour, active l'expression gauche d'autres gènes en cascade, comme *Pitx2*. De nombreux autres gènes sont d'importance connue dans l'établissement correct de la latéralité chez les mammifères, notamment *Nkx3.2*, *Smad5*, *inv*, *SIL*, *Activin βB* et *brachyoure*. En effet, les interactions génétiques régulatrices assurant le développement droite-gauche correct ont été découvertes à un rythme remarquable.

Les mécanismes moléculaires qui contrôlent l'expression asymétrique de nodal peuvent expliquer les schémas du situs des jumeaux conjoints

Des expériences de jumeaux avec des embryons de tritons supportent également l'idée que le mécanisme de déviation est très tôt mis en place. Si une morula de triton est étranglée dans sa partie moyenne, elle se développe en jumeaux conjoints. De manière intéressante, le jumeau de la moitié gauche présente toujours un situs normal alors que celui de droite est affecté d'un situs inversus. De manière remarquable, les schémas de situs chez ces tritons expérimentaux sont partagés par les jumeaux conjoints humains dicéphales (jumeaux n'ayant qu'un seul tronc mais deux têtes séparées) bien que ces cas soient excessivement rares. Le situs du foetus de gauche est toujours normal alors que pour le droit, il est normal ou inversé. Étant donné que les lignes primitives de ces embryons se développent très près l'une de l'autre, Tabin a suggéré que le trouble du situs du foetus du côté droit pouvait être dû à la suppression de l'expression de son gène SHH (et/ou nodal) par suite d'une activité du genre activine exprimée du côté droit par la ligne primitive de l'embryon de gauche (Fig. 9.24). L'expression SHH (et/ou nodale) serait alors absente des deux côtés de la ligne primitive de l'embryon de droite, conduisant à l'expression au hasard du situs. L'expression de SHH et/ou de nodal et de l'activine se produirait toujours dans le schéma d'asymétrie normale dans le voisinage de la ligne primitive de l'embryon de gauche, donnant un situs normal dans 100% des cas.

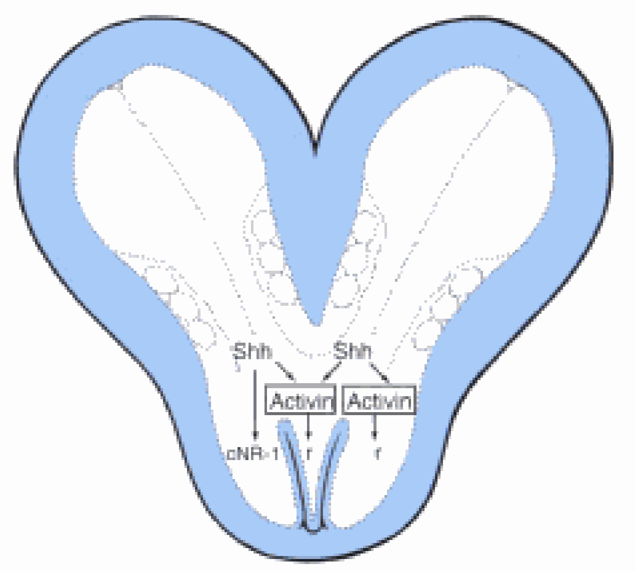


Fig. 9.24 Jumeaux conjoints. (Modifié d'après Levin M, Johnson RL, Stern CD, et al. 1995. A molecular pathway determining left-right asymmetry in chick embryogenesis. Cell 82 : 803. Modification basée sur une communication personnelle du Dr. Clifford Tabin.)

LECTURES CONSEILLÉES

Embryologie descriptive

Alpert S, Hanahan D, Teitelman G. 1988. Hybrid insulin genes reveal a developmental lineage for pancreatic endocrine cells and imply a relationship with neurons. Cell 53 : 295

Gordon JI. 1989. Intestinal epithelial differentiation : new insights from chimeric and transgenic mice. J Cell Biol 108 : 1187

Kanagasuntherum R. 1957. Development of the human lesser sac. J Anat 91 : 188

Le Douarin NM. 1988. On the origin of pancreatic exocrine cells. Cell 53 : 169

Moutsouris C. 1966. The « solid stage » and congenital intestinal atresia. J Pediatr Surg 1 : 446

O'Rahilly R. 1978. The timing and sequence of events in the development of the human digestive system and associated structures during the embryonic period proper. Anat Embryol 153 : 123

O'Rahilly R, Muller F. 1987. Developmental stages in human embryos. Carnegie Inst Wash Publ 637 : 1

Reddy S, Elliot RB. 1988. Ontogenic development of peptide hormones in the mammalian fetal pancreas. Experientia 44 : 1

Severn CB. 1972. A morphological study of the development of the human liver. I. Development of the hepatic diverticulum. Am J Anat 131 : 133

Severn CB. 1972. A morphological study of the develop-

ment of the human liver. II. Establishment of liver parenchyma, extrahepatic ducts, and associated venous channels. Am J Anat 133 : 85
Stephens FD. 1988. Embryology of the cloaca and anorectal malformations. Birth Defetcs Orig Artic Ser 24 : 177
Vellguth S, van Gaudecker B, Muller-Hermelink H-K. 1985. The development of the human spleen. Cell Tissue Res 242 : 579
Yassine F, Fedecka-Bruner B, Dieterlen-Lievre F. 1989. Ontogeny of the chick embryo spleen. Cell Differ Dev 27 : 29
Yokoh Y. 1970. Differentiation of the dorsal mesentery in man. Acta Anat 76 : 56

Applications cliniques

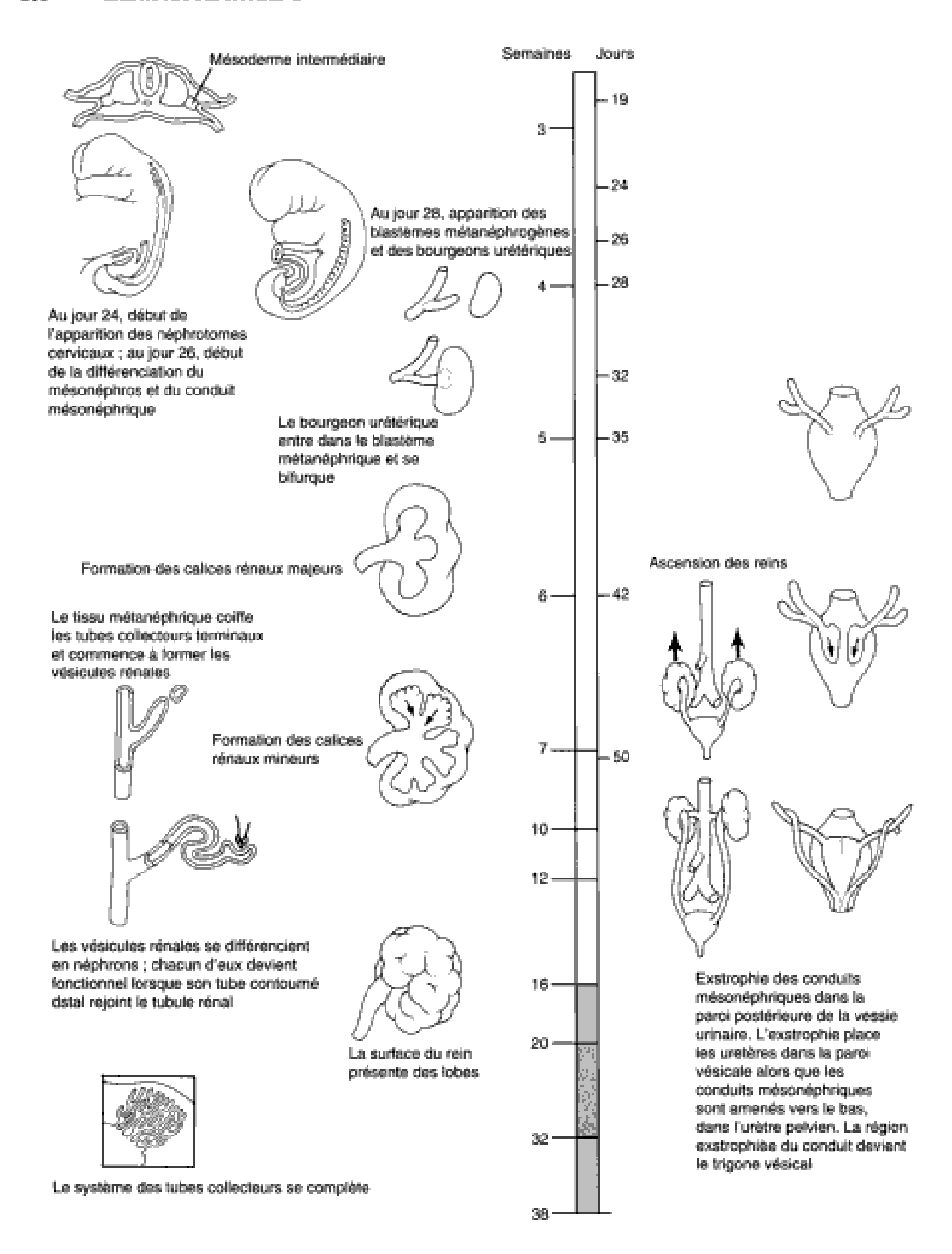
Agatstein E, Stabile B. 1984. Peritonitis due to intraperitoneal perforation of infected urachal cysts. Arch Surg 119 : 1269
Akintan B, Adekunle A. 1985. A fatal case of ruptured infected urachal cyst. Int Urol Nephrol 17 : 133
Brown CK, Olshaker JS. 1988. Meckel's diverticulum. Am J Emerg Med 6 : 157
de Vries PA. 1980. The pathogenesis of gastroschisis and omphalocele. J Pediatr Surg 15 : 245
Dott NM. 1923. Anomalies of intestinal rotation and fixation : their embryology and surgical aspects ; with report of five cases. Br J Surg 2 : 251
Estrada RL. 1958. Anomalies of Intestinal Rotation and Fixation. p. 1. Charles C Thomas, Springfield, Ill
Frazer JE, Robbins RH. 1915. On the factors concerned in causing rotation of the intestine in man. J Anat Physiol 50 : 75
Lodeiro JG, Byers JW, Chuipek S, Feinstein SJ. 1989. Prenatal diagnosis and prenatal management of the Beckwith-Wiedeman syndrome : a case and review. Am J Perinatol 6 : 446
Mall FP. 1898. Development of the human intestine and its position in the adult. Bull John Hopkins Hosp 9 : 197
Marshall VF, Muecke EC. 1962. Variations in exstrophy of the bladder. J Urol 88 : 766
Muecke EC. 1964. The role of the cloacal membrane in exstrophy : the first successful experimental study. J Urol 92 : 659
Pringle KC. 1988. Abdominal wall defects and obstructive uropathies. Fetal Ther 3 : 67
Reyes HM, Meller JL, Loeff D. 1989. Neonatal intestinal obstruction. Clin Perinatol 16 : 85
Synder WH, Chaffin L. 1954. Embryology and pathology of the intestinal tract : presentation of 40 cases of malrotation. Ann Surg 140 : 368
Thomalla JV, Rudolph RA, Rink R, Mitchell ME. 1985. Induction of cloacal exstrophy in the chick embryo using the CO_2 laser. J Urol 134 : 991
Torfs C, Curry C, Roeper. 1990. Gastroschisis. J Pediatr 116 : 1
Vane DW, West KW, Grosfed JL. 1987. Vitelline duct anomalies. Arch Surg 122 : 542

Principes expérimentaux

Afzelius BA. 1976. A human syndrome caused by immotile cilia. Science 193 : 317
Almirantis Y.1995. Left-right asymmetry in vertebrates. Bioessays 17 : 79
Britz-Cunningham SH, Shah MM, Zuppan CW, Fletcher WH. 1995. Mutations of the connexin 43 gap junction gene in patients with heart malformation and defects of laterality. N Engl J Med 332 :1323
Brown NA, Hoyle C, McCarthy A, Wolpert L. 1989. The development of asymmetry : the sideness of drug induced limb abnormalities is reversed in situs inversus mice. Development 107 : 637
Brown NA, Lander A. 1993. On the other hand. Nature 363 : 303
Brown WA, Wolpert L. 1990. The development of handeness in left/right symmetry. Development 109 : 1
Brueckner M, D'Eustachio P, Horwich AL. 1989. Linkage mapping of a mouse gene, *iv*, that controls left-right asymmetry of the heart and viscera. Proc Natl Acad Sci USA 86 : 5035
Capdevila J, Vogan KJ, Tabin CJ, Izpisua Belmonte JC. 2000. Mechanisms of left-right determination in vertebrates. Cell 101 : 9
Collignon J, Varlet I, Robertson EJ. 1996. Relationship between asymmetric nodal expression and the direction of embryonic turning. Nature 381 : 155
Collins RL. 1975. When left-handed mice live in right-handed worlds. Science 187 : 181
Cooke J. 1995. Vertebrate embryos handedness. Nature 374 : 681
Danos MC, Jost HJ. 1995. Linkage of cardiac left-right asymmetry and dorsal-anterior development in *Xenopus*. Development 121 : 1467
Ewing T. 1993. Genetic « master switch » for left-right asymmetry found. Science 260 : 624
Galloway J. 1990. A handle on handedness. Nature 346 : 223
Gurdon JB. 1992. The generation of diversity and pattern in animal development. Cell 68 : 185
Hoyle C, Brown NA, Wolpert L. 1992. Development of left/right handedness in the chick heart. Develoopment 115 : 1071
Hummel KP, Chapman DB. 1959. Visceral inversion and associated anomalies in the mouse. J Hered 50 : 10
Klar AJS. 1994. A model for specification of the left-right axis in vertebrates. TIG 10 : 392
Layton WM. 1976. Random determination of a developmental process. J Hered 67 : 336
Levin M, Johnson RL, Stern CD, et al. 1995. A molecular pathway determining left-right asymmetry in chick embryogenesis. Cell 82 : 803
Lowe L, Supp DM, Sampath K, et al. 1996. Conserved left-right asymmetry of nodal expression and alterations in murine situs inversus. Nature 381 : 158
Meno C, Saijoh Y, Fujii H, et al. 1996. Left-right asymmetric expression of the TGFβ-family member lefty in mouse embryos. Nature 381 : 151
Morgan M. 1977. Embryology and inheritance of asymmetry. p. 173. *In* Harnad S, Doty RW, Jaynes J,

Goldstein L, Krauthamer G (eds) : Lateralization in the Nervous System. Academic Press, San Diego
Nonaka S, Tanaka Y, Okada Y, et al. 1998. Randomization of the left-right asymmetry due to loss of nodal cilia generating leftward flow of extraembryonic fluid in mice lacking KIF3B motor protein. Cell 95 : 829
Roush W. 1995. Embryos travel forking path as they tell left from right. Science 269 : 1514
Ryan AK, Blumberg B, Rodrigez-Esteban C, et al. 1998. *Pitx2* determines left-right asymmetry of internal organs in vertebrates. Nature 394 : 545
Siebert JR, Machin GA, Sperber GH. 1989. Anatomic findings in dicephalic conjoined twins : implications for morphogenesis. Teratology 40 :305
Stalberg H. 1969. The origin of heart asymmetry : right and left contributions to the early chick embryo heart. Dev Biol 19 : 100
Stalsberg H. 1970. Mechanism of dextral looping of the embryonic heart. Am J Cardiol 25 : 265
Supp DM, Brueckner M, Kuehn MR, et al. 1999. Targeted deletion of the ATP binding domain of left-right dynein confirms its role in specifying development of left-right asymmetries. Development126 : 5495
Supp DM, Potter SS, Brueckner M. 2000. Molecular motors : the driving forces behind mammalian left-right development.Trends Cell Biol 10 : 41
Supp DM, Witte DP, Potter SS, Brueckner M. 1997. Mutation of an axonemal dynein affects left-right asymmetry in *inversus viscerum* mice. Nature 389 : 963
Wolpert L, Brown NA. 1995. Hedgehog keeps to the left. Nature 377 : 103
Yokoyama T, Copeland N, Jenkins NA, et al. 1993. Reversal of left-right asymmetry : a situs inversus mutation. Science 260 : 679
Yost HJ. 1992. Regulation of vertebrate left-right asymmetries by extracellular matrix. Nature 357 : 158

Hidden page



Échelle temps. Développement du système urinaire.



Hidden page

envahissent. Les cellules de ces cordons sexuels se différencient en cellules de Sertoli, dans le sexe mâle, et en cellules folliculaires, dans le sexe féminin. Au cours de la même période, une nouvelle paire de conduits, les **conduits paramésonéphriques (Müller)**, se mettent en place, dans la paroi dorsale du tronc, juste au côté latéral des conduits mésonéphriques.

La différenciation sexuelle des sujets génétiquement mâles commence à la fin de la sixième semaine, lorsqu'un gène spécifique du chromosome Y (SRY) est exprimé dans les cellules des cordons sexuels. Les embryons dans lequel ce gène n'est pas exprimé se développent comme des femelles, même si le chromosome Y est présent. Le produit de ce gène, appelé **protéine SRY**, initie le **développement en cascade** qui aboutit à la formation des testicules, des voies spermatiques, des glandes associées, des organes génitaux externes mâles ainsi qu'à la constellation des caractères sexuels secondaires masculins. La protéine SRY exerce un contrôle autonome sur le développement des cordons sexuels. Les portions corticales (périphériques) de ceux-ci dégénèrent, alors que les portions médullaires (profondes) se différencient en précurseurs des cellules de Sertoli, à l'origine des tubes séminifères. Les portions les plus profondes, qui ne contiennent pas de cellules germinales, donnent le rete testis. Celui-ci se connecte avec un nombre limité de tubules mésonéphriques et se canalise, à la puberté, pour former les conduits qui unissent les tubes séminifères au conduit mésonéphrique. Ces tubules deviennent les cônes efférents des testicules et les conduits mésonéphriques, les conduits déférents. Les conduits paramésonéphriques dégénèrent. Au cours du troisième mois, la partie distale du conduit déférent émet un bourgeon, la vésicule séminale ; la prostate et les glandes bulbo-urétrales naissent de l'urètre pelvien adjacent. Simultanément, les organes génitaux externes indifférenciés (comprenant une paire de **plis urogénitaux** et **labio-scrotaux**, de chaque côté de la membrane urogénitale, et un **tubercule génital,** antérieur) se modifient en un pénis et un scrotum. Plus tard, au cours du développement fœtal, les testicules descendent dans le scrotum en passant par les **canaux inguinaux**.

Chez les sujets génétiquement femelles, où manque un chromosome Y et qui, de ce fait, ne produisent pas la protéine SRY, les cordons sexuels primitifs dégénèrent et des cordons sexuels secondaires prolifèrent pour former les follicules de l'ovaire. Les conduits mésonéphriques disparaissent également mais les conduits paramésonéphriques deviennent les voies génitales. Les portions proximales de ces conduits donnent les trompes utérines (Fallope). Par fusion, les portions distales forment l'utérus et la partie supérieure du vagin ; la partie inférieure de celui-ci provient d'une paire de **bulbes sinu-vaginaux**, endodermiques, qui apparaissent sur la paroi postérieure du sinus urogénital primitif. Les organes génitaux externes indifférenciés se développent en organes génitaux externes féminins : le clitoris et les paires de grandes et petites lèvres de la vulve.

TROIS SYSTÈMES NÉPHRITIQUES SE DÉVELOPPENT EN UNE SÉQUENCE CRÂNIO-CAUDALE

Comme mentionné dans le chapitre 3, le mésoderme déposé de chaque côté de la ligne médiane, au cours de la gastrulation, se différencie en trois portions : le mésoderme para-axial, l'intermédiaire et celui de la lame latérale (Fig. 10.1). Le devenir du mésoderme para-axial et de la lame latérale est envisagé dans d'autres chapitres. Le mésoderme intermédiaire est à l'origine de structures néphritiques de l'embryon, de portions des gonades et du système des conduits génitaux mâles. Au cours du développement embryonnaire, trois ensembles de structures néphritiques se mettent en place, suivant une succession crânio-caudale, à partir du mésoderme intermédiaire. Il s'agit des **néphrotomes cervicaux**, des **mésonéphros** et des **métanéphros** ou reins définitifs.

Les néphrotomes cervicaux sont transitoires et non-fonctionnels

Tôt dans la quatrième semaine, chacune des cinq ou sept paires de segments cervicaux du mésoderme intermédiaire sont à l'origine de petites sphères creuses, épithéliales, appelées **vésicules néphritiques** ou **néphrotomes** (Fig. 10.2*A*). De nombreux auteurs considèrent la série des néphrotomes cervicaux, pairs, comme un **pronéphros** (du grec, qui signifie « premier rein ») parce qu'ils ressemblent au pronéphros embryonnaire fonctionnel de certains vertébrés inférieurs. Chez l'homme, cependant, ces unités ne se différencient pas en structures excrétrices, primitives mais fonctionnelles, d'un vrai pronéphros ; au contraire, elles arrêtent leur développement au stade de néphrotome étant, de ce fait, non-fonctionnelles et vestigiales. Elles disparaissent au jour 24 ou 25.

Les mésonéphros peuvent fonctionner comme reins embryonnaires

Les structures suivantes à se mettre en place, dans le mésoderme intermédiaire, sont les **mésonéphros** et les **conduits mésonéphriques** associés. Tôt dans la quatrième semaine, les **tubules néphritiques** commencent à se développer dans une paire de renflements allongés du mésoderme intermédiaire, situés de chaque côté de la colonne vertébrale, depuis la région thoracique supérieure jusqu'au niveau de la troisième vertèbre lombaire (voir Fig. 10.2*B-D*). Ces renflements

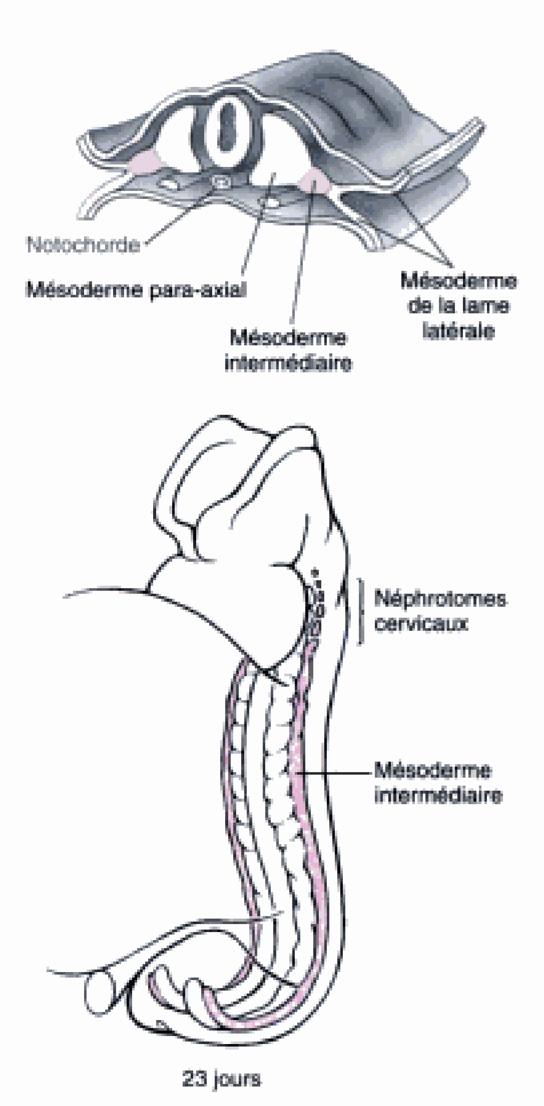


Fig. 10.1 Le mésoderme intermédiaire est à l'origine des néphrotomes organisés segmentairement, par paires, depuis le niveau cervical jusqu'au niveau sacral. Les néphrotomes cervicaux sont produits au début de la quatrième semaine et sont parfois rassemblés sous le nom collectif de pronéphros.

sont appelés mésonéphros ou crêtes mésonéphriques. Environ quarante tubules mésonéphriques sont produits en une suite crânio-caudale ; par conséquent, plusieurs se forment dans chaque segment. Cependant, lorsque les tubules les plus caudaux se différencient, les plus crâniaux régressent de sorte qu'il n'y a jamais plus de trente paires dans le mésonéphros. A la fin de la cinquième semaine, les régions crâniales du mésonéphros subissent une régression massive, ne laissant persister qu'une vingtaine de paires de tubules à hauteur des trois premiers segments lombaires.

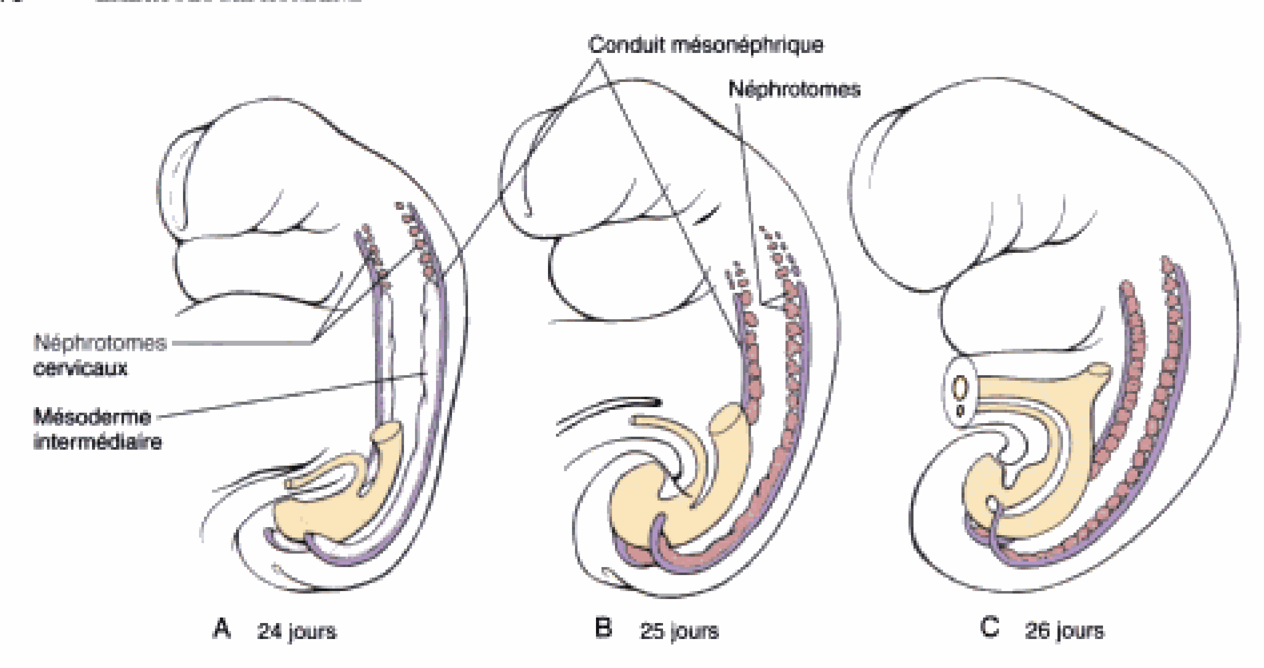
Les tubules mésonéphriques se différencient en unités excrétrices ressemblant à une version simplifiée du néphron de l'adulte (voir Fig. 10.2*D*). L'extrémité médiale du tubule se déprime en une cavité en cupule, la **capsule de Bowman**, qui enveloppe une pelote de capillaires, appelée **glomérule**, pour former un **corpuscule rénal**. Les glomérules sont produits sur des branches artérielles qui se détachent de l'aorte dorsale. Chaque corpuscule rénal avec chaque tubule néphrétique sont rassemblés sous le nom collectif d'**unité excrétrice mésonéphrique**.

Les **conduits mésonéphriques** apparaissent pour la première fois aux environs du jour 24, sous la forme d'une paire de cordons solides qui se condensent dans le mésoderme intermédiaire de la région thoracique, dorso-latéralement aux tubules mésonéphriques en formation (Fig. 10.3 ; voir aussi Fig. 10.2*A*). Ces cordons croissent en direction caudale, par prolifération et migration des cellules disposées à leur extrémité caudale (La croissance des cordons peut être induite et guidée par un gradient d'adhérence dans la matrice extracellulaire, entre l'ectoderme et l'endoderme.) Lorsque les cordons atteignent la région lombaire basse, ils s'écartent du mésoderme intermédiaire et se développent alors vers les parois ventro-latérales du cloaque auquel ils fusionnent au jour 26 (Fig. 10.4 ; voir aussi Fig 10.2, Ch. 9 et ci-dessous). Cette région de fusion deviendra une partie de la paroi postérieure de la future vessie urinaire. Au moment où ils s'unissent au cloaque, les cordons commencent à se creuser, à leur extrémité distale, afin d'être munis d'une lumière. Ce processus de canalisation progresse en direction crâniale, transformant les cordons en conduits mésonéphriques.

L'extrémité latérale de chaque tubule mésonéphrique rejoint le conduit mésonéphrique ouvrant, par conséquent, un passage qui s'étend des unités excrétrices au cloaque. Ces unités sont fonctionnelles à peu près entre les semaines 6 à 10 et produisent de petites quantités d'urine. Après 10 semaines, elles deviennent inactives et involuent. Comme envisagé ci-dessous, les conduits mésonéphriques régressent également dans le sexe féminin. Chez le mâle, au contraire, ils persistent, avec quelques tubules mésonéphriques modifiés pour former des éléments importants du système excréteur génital.

Les métanéphros définitifs sont induits, au début de la cinquième semaine, par les bourgeons urétériques qui se développent à partir des conduits mésonéphriques

Les reins définitifs ou **métanéphros** sont induits, dans le mésoderme intermédiaire de la région sacrale, par



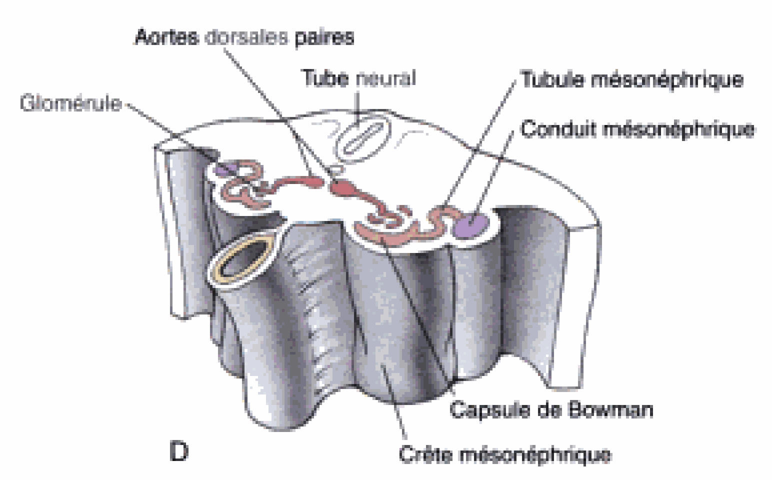
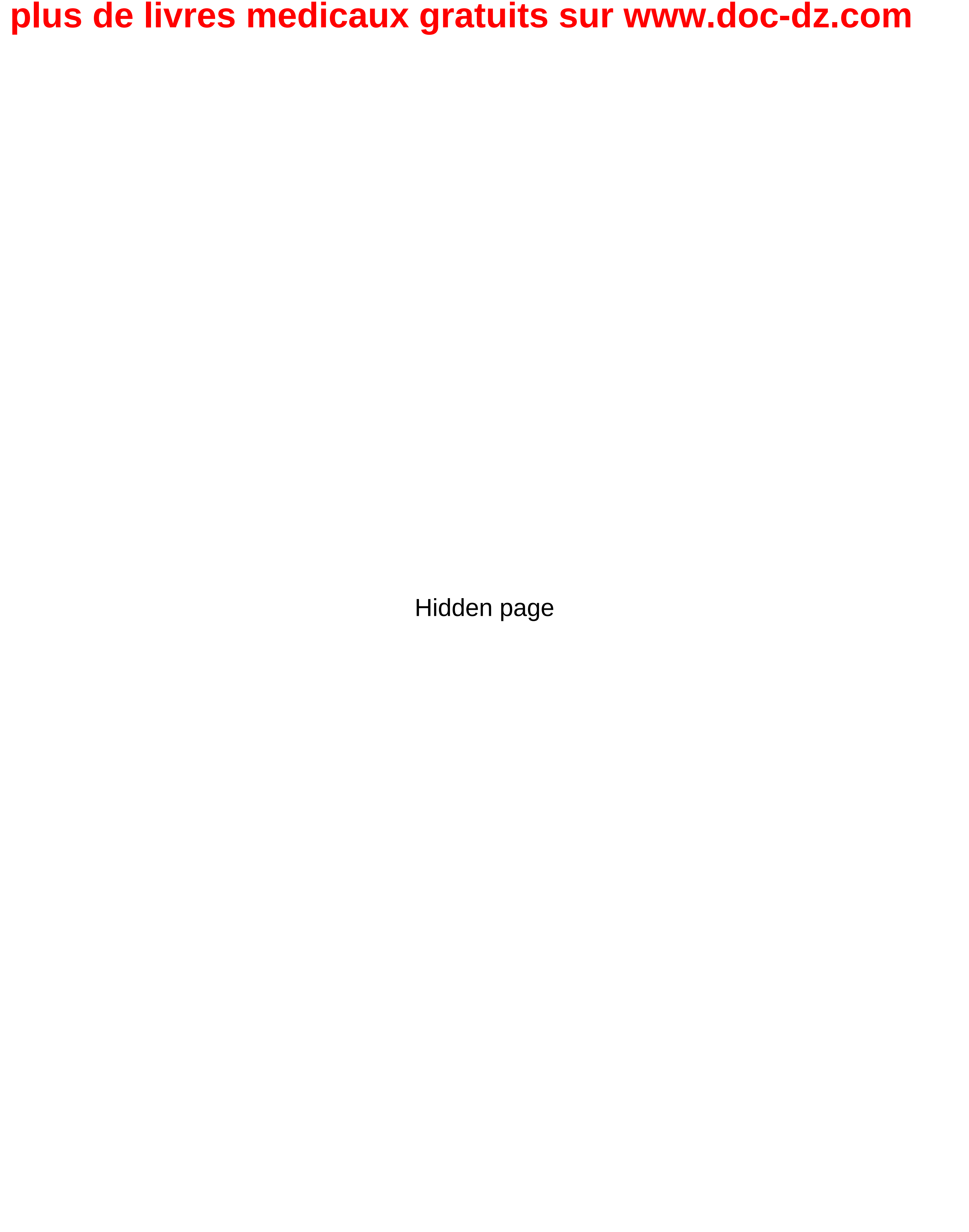


Fig. 10.2 Développement des néphrotomes cervicaux et du mésonéphros. *A*, Une paire de néphrotomes cervicaux se forme dans chacun des cinq à sept segments cervicaux mais ils dégénèrent rapidement, au cours de la quatrième semaine. Les cordons mésonéphriques apparaissent d'abord au jour 24. *B*, *C*, Les néphrotomes mésonéphriques et les tubules apparaissent dans un ordre cránio-caudal, dans les régions thoracique et lombaire. Les paires les plus crâniales régressent lorsque les plus caudales se constituent de sorte que les mésonéphros définitifs ne comptent qu'environ 20 paires, confinées aux trois premiers segments lombaires. *D*, Les mésonéphros contiennent des unités fonctionnelles comprenant des glomérules, des capsules de Bowman, des tubules mésonéphriques et les conduits mésonéphriques.

une paire de nouvelles structures, les **bourgeons urétériques**, qui émergent de la portion distale des conduits mésonéphriques, aux environs du jour 28 (voir Fig. 10.4*A*). À peu près au jour 32, chaque bourgeon urétérique pénètre dans une portion du mésoderme intermédiaire du niveau sacral, appelée **blastème métanéphrogène**, et commence à se bifurquer (voir Fig. 10.4*B*). Lorsque le bourgeon urétérique se ramifie, chaque nouvelle extrémité (appelée **ampoule**) acquiert un agrégat de tissu du blastème métanéphrogène, en forme de bonnet, donnant au métanéphros un aspect lobulé. Vers le milieu de la sixième semaine, le métanéphros en développement est constitué de deux lobes séparés par un sillon et, à la fin de la seizième semaine, 14 à 16 lobes se sont formés (voir Fig. 10.4*C*, *D*). La trace de ces ramifications initiales du bourgeon



Hidden page

constitué par le bourgeon urétérique. Celui-ci subit une séquence relativement précise de bifurcations (Fig. 10.5) et les calices rénaux mineurs et majeurs sont produits par des phases d'intussuception au cours desquelles les ramifications initialement formées disparaissent par coalescence.

Lorsque le bourgeon urétérique établit le premier contact avec le blastème métanéphrogène, son extrémité se renfle pour former une ampoule initiale qui deviendra le **bassinet**. Au cours de la sixième semaine, le bourgeon urétérique bifurque quatre fois, donnant seize branches. Celles-ci se réunissent ensuite pour constituer deux à quatre **calices rénaux majeurs** qui font suite au bassinet. Au cours de la septième semaine, les quatre générations suivantes de ramifications fusionnent également pour réaliser les **calices rénaux mineurs**. Après 32 semaines, environ onze générations supplémentaires de bifurcations ont

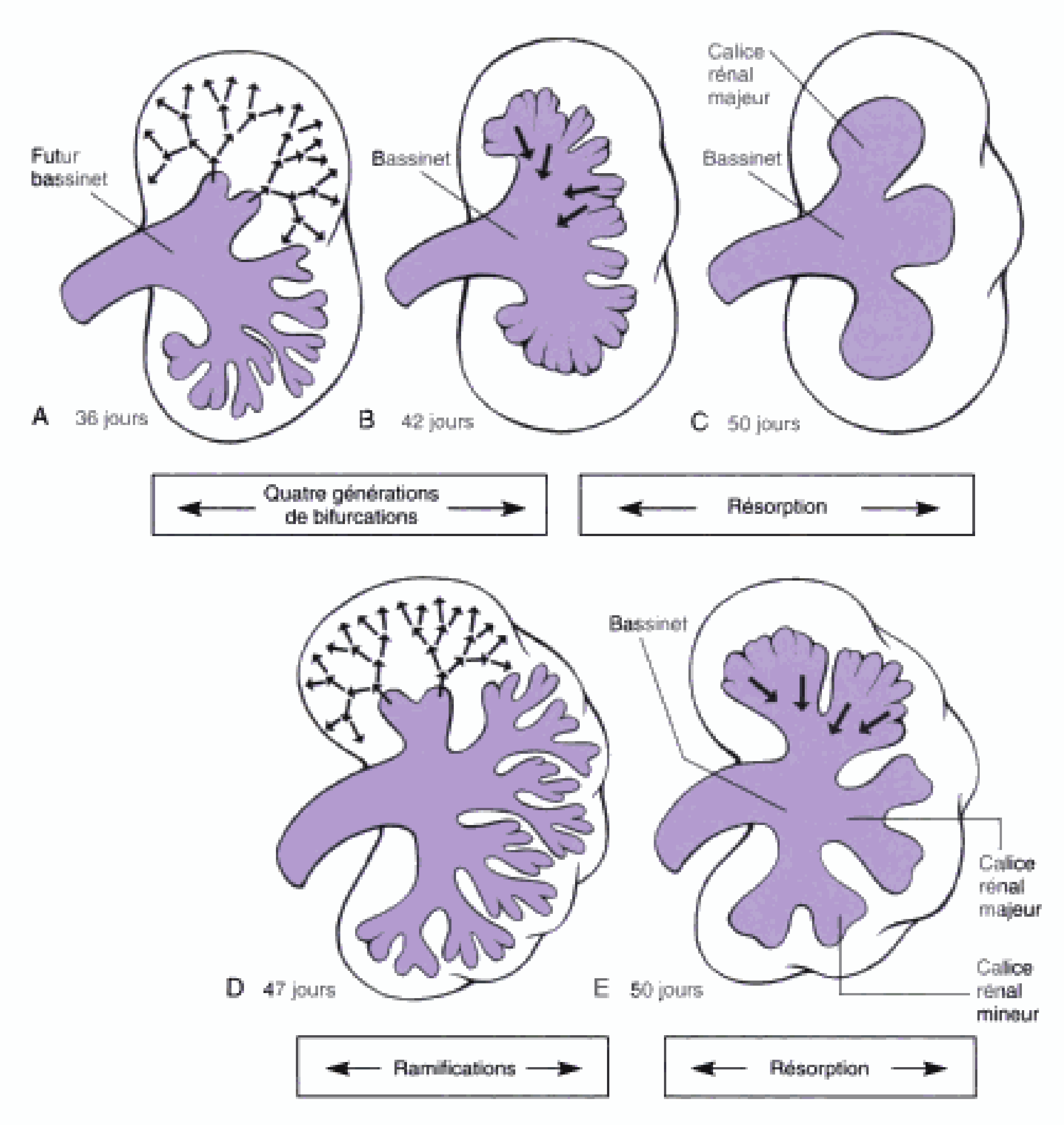
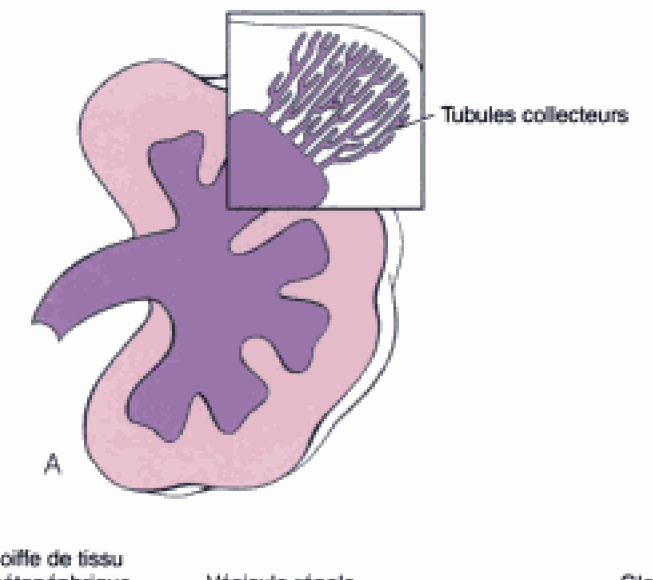


Fig. 10.5 Développement du bassinet et des calices rénaux. *A-C*, La première bifurcation du bourgeon urétérique forme le bassinet et la résorption des quatre générations suivantes de bifurcations est à l'origine des calices rénaux majeurs. *D, E*, Quatre autres générations vont également disparaître pour donner les calices rénaux mineurs.

formé un nombre de branches, compris entre un et trois millions qui vont devenir les **tubes collecteurs** du rein (Fig. 10.6*A*). La morphologie définitive de ceux-ci est conditionnée par les variations dans le schéma de ramification et par la tendance à l'allongement des branches distales.

Chaque néphron débute par une vésicule située dans la coiffe blastémique entourant l'ampoule d'un tube collecteur (voir Fig. 10.6*B*). Lorsque cette vésicule s'allonge en un tubule, un capillaire glomérulaire se forme près d'une de ses extrémités. L'épithélium du tubule, près du glomérule en voie de différenciation, s'amincit puis s'invagine pour former la capsule de Bowman qui entoure le glomérule. Comme dans le mésonéphros, l'ensemble réunissant une capsule de Bowman et le glomérule constitue un **corpuscule rénal**. Pendant que celui-ci se forme, le tubule allongé se différencie pour donner les éléments restants du néphron : le tube contourné proximal, la branche descendante et la branche ascendante de l'anse de Henle et le tube contourné distal. Le néphron définitif peut également être appelé **unité excrétrice du métanéphros**.

Au cours de la dixième semaine, les bouts des tubes contournés distaux s'unissent aux tubes collecteurs et les métanéphros deviennent fonctionnels. Le plasma sanguin des capillaires glomérulaires est filtré par le corpuscule rénal donnant un filtrat glomérulaire dilué qui est concentré et converti en urine par les activités des tubes contournés et de l'anse de Henle. L'urine descend dans le système collecteur puis dans



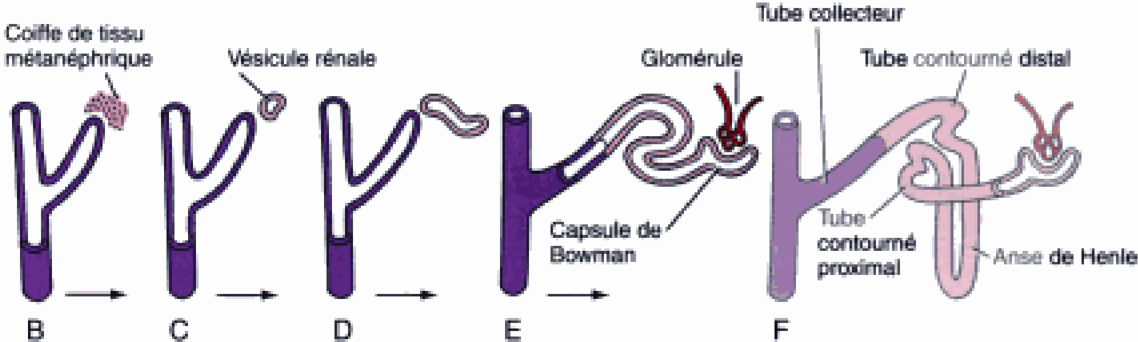


Fig. 10.6 Développement du système collecteur du rein et des néphrons. *A*, Les bourgeons urétériques continuent à se diviser jusqu'à la 32e semaine, produisant un à trois millions de tubes collecteurs. *B-F*, Le bout de chaque tube induit le développement d'une coiffe de tissu métanéphrique qui se différencie en une vésicule rénale. Celle-ci finit par devenir une capsule de Bowman, les tubes contournés proximal et distal ainsi que l'anse de Henle. Les unités excrétrices fonctionnelles (du type correspondant à celle illustrée dans la figure E) apparaissent pour la première fois à dix semaines, dans les régions distales du métanéphros.

les uretères et de là, dans la vessie urinaire. Bien que les reins fœtaux produisent de l'urine pendant le reste de la gestation, leur fonction principale n'est pas d'épurer le sang des produits de déchet ; ceci est effectué en ordre principal par le placenta. En fait, l'urine fœtale est importante parce qu'elle supplée la production de liquide amniotique. Les fœtus atteints d'agénésie rénale bilatérale (absence complète des deux reins) n'élaborent pas assez de liquide amniotique et sont, de ce fait, confinés dans un espace amniotique anormalement étroit. Les conséquences de cet état d'**oligohydramnios** ont été décrites dans la section des applications cliniques du chapitre 6 et seront envisagées à nouveau dans le chapitre 15.

L'architecture des reins définitifs est acquise entre les semaines 5 et 15. La figure 10.7 montre la structure du rein fœtal définitif. Cette architecture reflète les étapes des dix premières semaines du développement rénal c'est-à-dire entre les semaines 5 et 15 de la vie fœtale. Le rein est divisé en une médullaire, interne, et un cortex, externe. Le tissu cortical contient les néphrons alors que la médullaire ne réunit que les tubes collecteurs et les anses de Henle. Chaque calice rénal mineur draine un arbre de tubes collecteurs réuni dans une **pyramide rénale** et qui convergent pour constituer la **papille rénale** (voir Fig. 10.7). Les pyramides rénales sont séparées par des zones corticales contenant des néphrons et sont connues sous le nom de **colonnes rénales** ou **colonnes de Bertin**. Dans le rein définitif, le tissu cortical n'occupe donc pas seulement la partie extérieure ; il forme également des bandes qui se projettent vers l'intérieur, en direction du bassinet. Tous les néphrons du cortex proviennent cependant des régions corticales des lobes primaires du blastème métanéphrogène.

Les neurones du rein, qui règlent la circulation du sang et la fonction de sécrétion, sont issus des cellules de la crête neurale qui envahissent le métanéphros au début de leur développement. Ces neurones peuvent se voir au niveau des sommets des coiffes de tissu métanéphrique, au cours de la phase d'induction des néphrons. Des expériences in vitro suggèrent qu'ils jouent un rôle dans le processus d'induction.

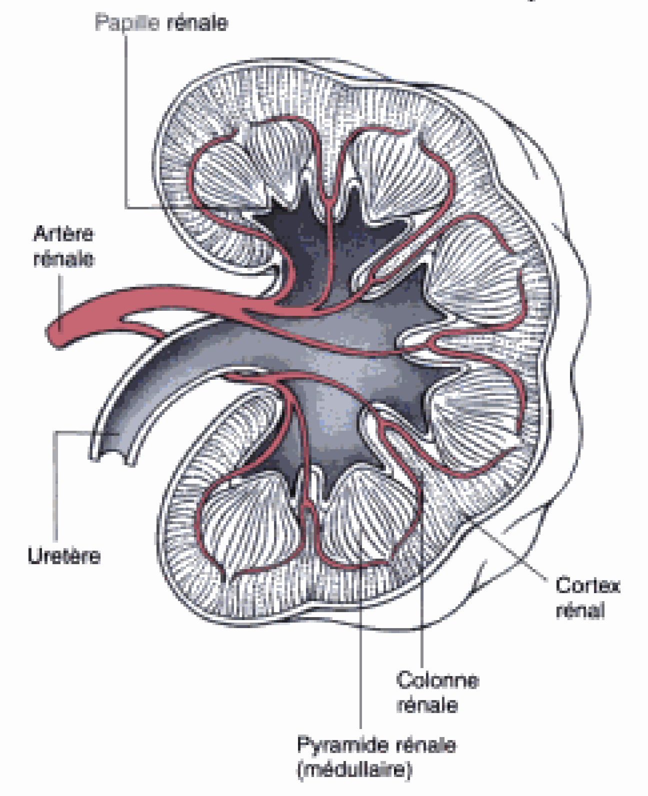


Fig. 10.7 L'architecture rénale définitive du métanéphros est apparente à la dixième semaine.

LES REINS MONTENT DEPUIS LEUR RÉGION SACRALE D'ORIGINE JUSQUE DANS LA RÉGION LOMBAIRE

Entre les semaines 6 et 9, les reins montent en direction d'un site lombaire, juste en dessous des glandes surrénales, en suivant un chemin situé de chaque côté de l'aorte dorsale (Fig. 10.8). Le mécanisme responsable de cette ascension n'est pas compris quoique la croissance différentielle des régions lombaire et sacrale de l'embryon pourrait jouer un rôle. Comme indiqué dans le chapitre 8, le rein ascendant est progressivement revascularisé par une série d'artères émises par l'aorte dorsale et l'artère rénale originale, du niveau sacral, disparaît (voir Fig. 8.6).

Plusieurs anomalies peuvent survenir à la suite de ce processus d'ascension. Occasionnellement, une ou plusieurs artères rénales inférieures peuvent ne pas disparaître, expliquant la présence d'**artères rénales accessoires**. Rarement, un rein peut ne pas monter, demeurant un **rein pelvien** (voir Fig. 10.8*C*). Les pôles inférieurs des deux métanéphros peuvent fusionner au cours de l'ascension, donnant une structure en U, ou **rein en fer à cheval**, qui croise la face ventrale de l'aorte. Au cours de l'ascension, ce rein peut être intercepté par l'artère mésentérique inférieure et, de ce fait, ne pas atteindre son site normal (voir Fig. 10.8*D*). Habituellement, mais ceci n'est pas toujours le cas, le

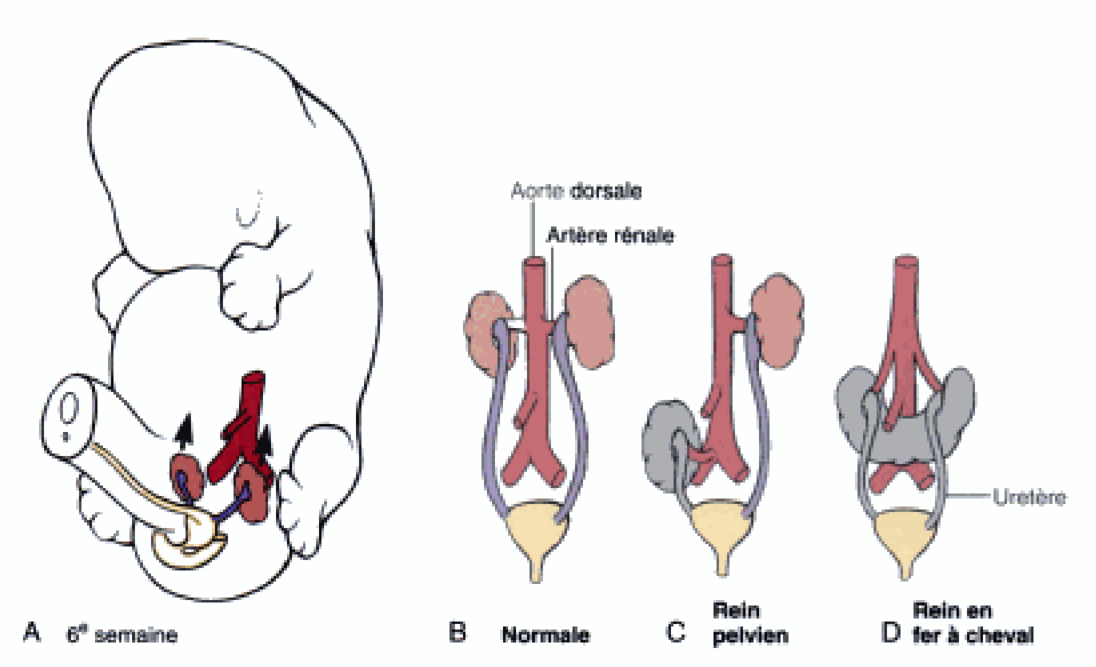


Fig. 10.8 Ascension normale et anormale des reins *A, B*, Normalement, les métanéphros montent, de la région sacrale vers leur situation lombaire définitive, entre les semaines 6 et 9. *C*, Exceptionnellement, un rein peut ne pas suivre un trajet ascendant et garder une situation pelvienne. *D*, Si les pôles inférieurs des métanéphros se touchent et s'unissent avant de monter, le rein en fer à cheval qui en résulte est intercepté par l'artère mésentérique inférieure.

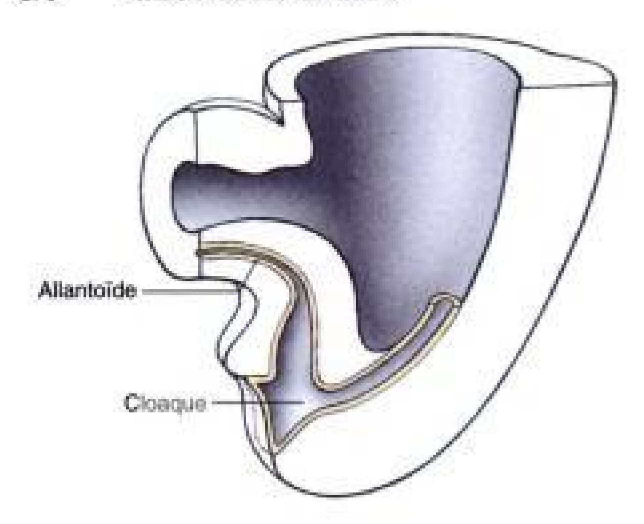
rein droit n'arrive pas à un niveau aussi élevé que le gauche, par suite de la présence du foie.

Le reste du tractus urinaire se différencie à partir de l'endoderme de l'intestin postérieur

Comme indiqué dans le chapitre 9, l'expansion cloacale de l'intestin postérieur est divisée par le septum urorectal en un **sinus urogénital primitif**, antérieur, et un rectum, postérieur (Fig. 10.9). Le sinus urogénital primitif se continue, vers le haut, avec l'**allantoïde** (un diverticule de l'intestin postérieur qui s'étend dans l'ombilic) et est limité, vers le bas, par la **membrane urogénitale**. Il consiste en une partie supérieure, dilatée, la **vessie urinaire** présomptive, un col, étroit, qui devient l'**urètre pelvien**, et une portion inférieure, élargie, le **sinus urogénital définitif**. Dans le sexe masculin, l'urètre pelvien donne les parties **prostatique** et **membranacée de l'urètre** et le sinus urogénital définitif est à l'origine de l'**urètre pénien**. Dans le sexe féminin, l'urètre pelvien devient la **partie membranacée de l'urètre** et le sinus urogénital définitif, le **vestibule du vagin**.

Alors que le sinus urogénital primitif se constitue, les conduits mésonéphriques et les bourgeons urétériques s'intercalent dans sa paroi postérieure

Pendant que le cloisonnement du cloaque s'opère, par la croissance du septum uro-rectal, la portion distale des conduits mésonéphriques et les uretères qui leur sont attachés s'incorporent dans la paroi postérieure de la vessie urinaire présomptive, par un processus appelé **exstrophie** (Fig. 10.10) (L'*exstrophie* se rapporte à l'éversion d'un organe creux.). Cette exstrophie commence lorsque les ostiums des conduits mésonéphriques s'évasent en une paire de structures en forme de trompette, qui commencent à se dilater, à s'aplatir et à s'unir à la paroi vésicale. La portion supérieure de cette trompette s'étale et s'aplatit plus rapidement que la partie inférieure de sorte que la bouche



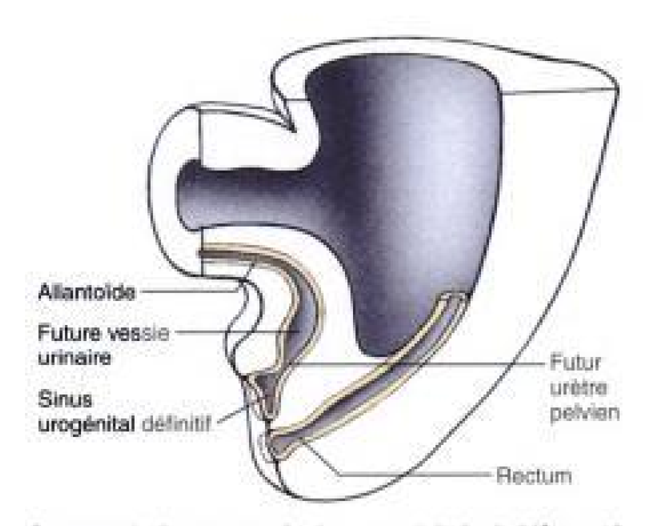


Fig. 10.9 Développement du sinus urogénital primitif. Entre les semaines 4 et 6, le septum uro-rectal divise le cloaque en un sinus urogénital primitif, antérieur, et un rectum, postérieur. La partie supérieure du sinus urogénital primitif, qui se continue par l'allantoïde, donne la vessie urinaire. L'urètre pelvien, rétréci, à la base de la future vessie urinaire, forme la partie membranacée de l'urètre chez la femme et les parties membranacée et prostatique de l'urètre, chez l'homme. La portion distale, dilatée, du sinus urogénital primitif, le sinus urogénital définitif, devient le vestibule du vagin, chez la femme, et la portion pénienne de l'urètre, chez l'homme.

de la portion étroite du conduit mésonéphrique semble migrer vers le bas, le long de la paroi postérieure de la vessie urinaire. Ce processus incorpore les uretères distaux dans la paroi de la vessie urinaire et provoque la migration, vers le bas, des bouches des portions étroites des conduits mésonéphriques, jusqu'à leur ouverture dans l'urètre pelvien, juste en dessous du col de la vessie urinaire. La région triangulaire, du conduit mésonéphrique exstrophié dans la paroi postéro-inférieure de la vessie urinaire, constitue le **trigone vésical.** Le tissu mésodermique du trigone est recouvert plus tard par l'hypertrophie de l'endoderme de la paroi vésicale environnante mais la structure reste visible chez l'adulte, sous l'aspect d'une région triangulaire, lisse, située entre les ostiums des uretères, latéralement et en haut, et l'abouchement de l'urètre pelvien, en bas. Le mésoderme splanchnopleural associé à l'intestin postérieur forme, au cours de la douzième semaine, la musculature lisse de la vessie urinaire.

Plusieurs malformations peuvent survenir si le bourgeon urétérique se détache à un niveau incorrect du conduit mésonéphrique et s'il s'implante, de ce fait, en un endroit inadéquat de la paroi postérieure de la vessie urinaire. Les conséquences d'une connexion anormale des uretères sont envisagées dans la section des applications cliniques de ce chapitre.

LE SYSTÈME GÉNITAL SE FORME EN RELATION ÉTROITE AVEC LE SYSTÈME URINAIRE

Le développement de gonades est limité en absence des cellules germinales primordiales qui, normalement, migrent depuis la cavité vitelline via le mésentère dorsal pour coloniser le mésenchyme de la paroi postérieure du corps, au cours de la cinquième semaine (Fig. 10.11*A* ; voir aussi la Fig. 1.1). Dans les deux sexes, l'arrivée des cellules germinales primordiales dans le territoire des futures gonades, à peu près au niveau de la dixième vertèbre thoracique, induit la prolifération des cellules du mésonéphros et de l'épithélium cœlomique adjacent et la formation d'une paire de **crêtes génitales**, au côté médial du mésonéphros en formation (Fig. 10.12 ; voir aussi Fig. 10.11*B*, *C*).

Les cordons sexuels primitifs se développent à partir des cellules du mésonéphros et de l'épithélium cœlomique

Au cours de la sixième semaine, les cellules du mésonéphros et de l'épithélium cœlomique envahissent le mésenchyme de la région des gonades présomptives pour former des agrégats de cellules de soutien, les **cordons sexuels primitifs**, qui entourent complètement les cellules germinales (Fig. 10.11*C*). La crête

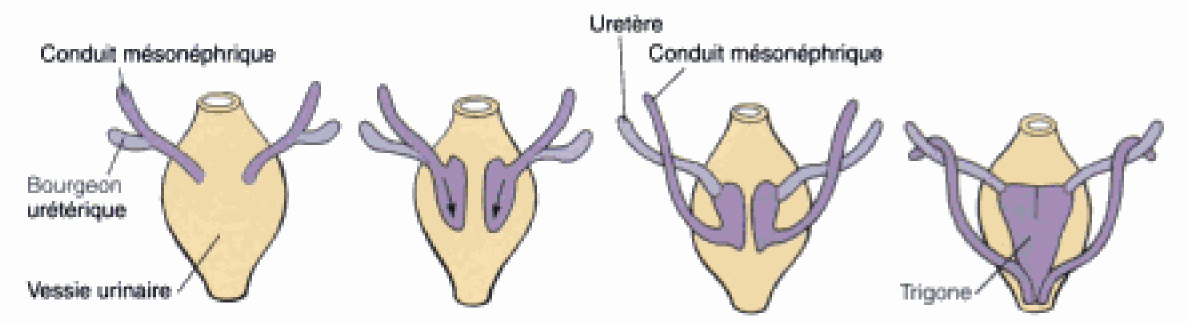


Fig. 10.10 Extrophie des conduits mésonéphriques et des uretères dans la paroi vésicale. Entre les semaines 4 et 6, la racine des conduits mésonéphriques s'exstrophie dans la paroi postérieure de la vessie urinaire en formation. Ce processus amène les ostiums des bourgeons urétériques dans la paroi vésicale alors que l'ouverture du conduit mésonéphrique est déplacée vers le bas, au niveau de l'urètre pelvien. La région triangulaire, du conduit mésonéphrique exstrophié, incorporée dans la paroi postérieure de la vessie urinaire, n'est autre que le trigone vésical.

génitale mésenchymateuse, contenant les cordons sexuels primitifs, est considérée comme constituée d'une **région corticale** et d'une **région médullaire**. Les deux régions se développent chez tous les embryons normaux mais, après six semaines, leur évolution diffère dans les deux sexes.

Les conduits paramésonéphriques se forment par invagination de l'épithélium cœlomique

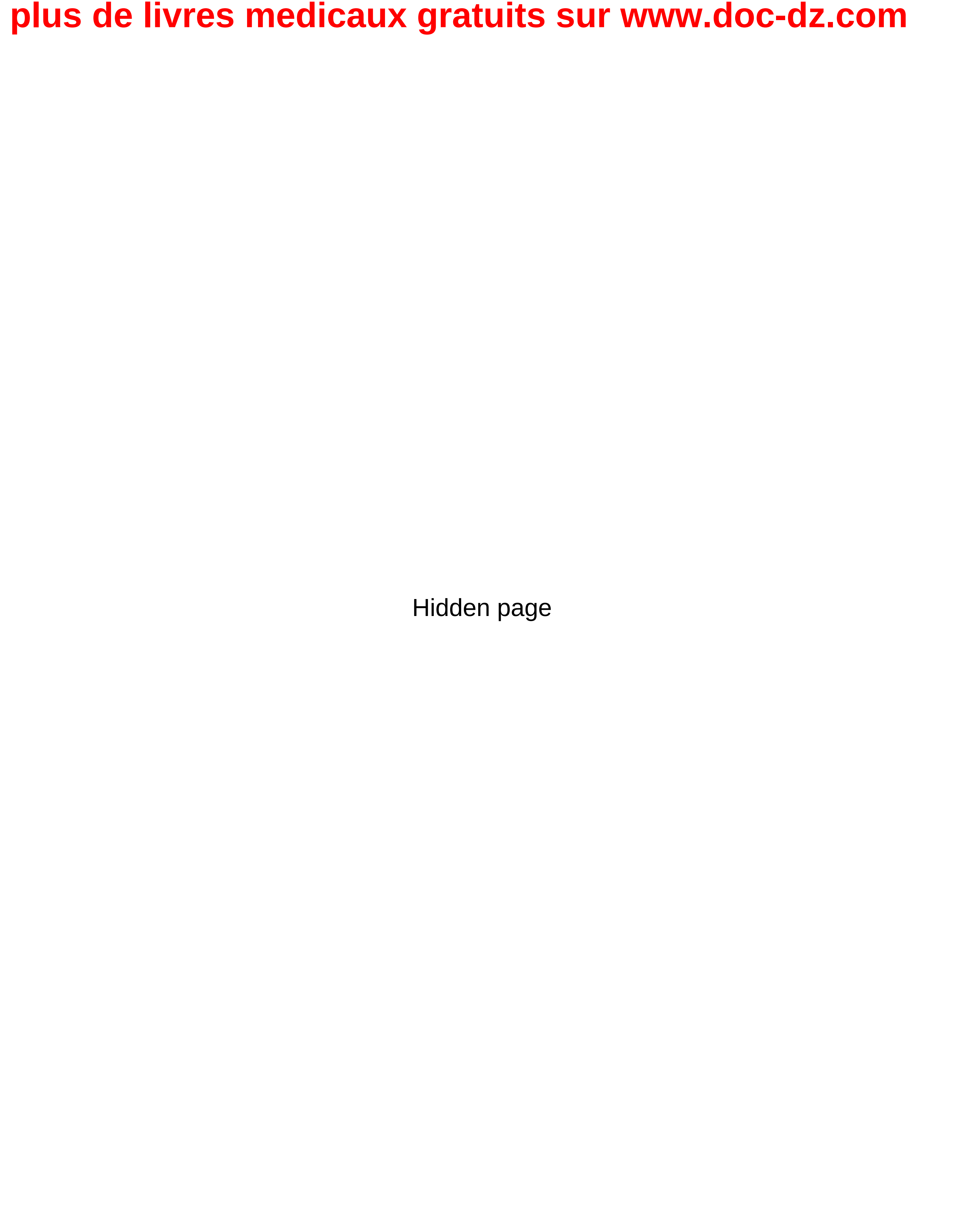
Au cours de la sixième semaine également, une nouvelle paire de conduits, les **conduits paramésonéphriques (Müller)**, commencent à se mettre en place, juste au côté latéral des conduits mésonéphriques, aussi bien chez les embryons mâles que chez les femelles (voir Fig. 10.11*B,C*). Ces conduits se forment par l'invagination, progressant dans le sens crânio-caudal, d'un ruban d'épithélium cœlomique qui va du troisième segment thoracique à la paroi postérieure du sinus urogénital, caudalement. Sur la plus grande partie de leur longueur, ces conduits sont inclus dans la membrane basale des conduits mésonéphriques adjacents. Leur extrémité caudale grandit alors pour se connecter avec l'urètre pelvien, au côté médial des ostiums des conduits mésonéphriques droit et gauche. Les extrémités des deux conduits paramésonéphriques adhèrent l'une à l'autre, à l'endroit où elles vont rejoindre l'urètre pelvien. Les extrémités supérieures de ces mêmes conduits se présentent comme des ouvertures, en forme d'entonnoir, qui débouchent dans le cœlome. Le développement ultérieur de ces conduits, dans le sexe féminin, sera envisagé plus loin.

Les systèmes génitaux mâle et femelle sont pratiquement identiques jusqu'à la fin de la sixième semaine

À la fin de la sixième semaine, les systèmes génitaux mâle et femelle sont, en apparence, impossibles à distinguer bien que de subtiles différences cellulaires puissent déjà être présentes. Dans les deux sexes, les cordons sexuels et les cellules germinales existent dans les deux régions, corticale et médullaire, des gonades présomptives et les conduits mésonéphriques et paramésonéphriques sont disposés côte à côte. La **phase ambisexuée** ou **indifférenciée** du développement génital se termine à ce moment ; à partir de la septième semaine, les systèmes mâle et femelle vont suivre des voies divergentes.

LE DÉVELOPPEMENT MÂLE EST STIMULÉ PAR UN SEUL FACTEUR ENCODÉ SUR LE CHROMOSOME Y ; LE DÉVELOPPEMENT FEMELLE SURVIENT EN SON ABSENCE

La base de la différenciation sexuelle commence maintenant à être bien comprise (Fig. 10.13). Comme envisagé en détail dans le premier chapitre, les sujets génétiquement femelles ont deux chromosomes X alors que les génétiquement mâles ont un chromosome X et un Y. Bien que la distribution des chromosomes sexuels détermine le choix entre les développements mâle ou femelle, les phases suivantes de ce développement sont non seulement contrôlées par les



plus de livres medicaux gratuits sur www.doc-dz.com
Hidden page

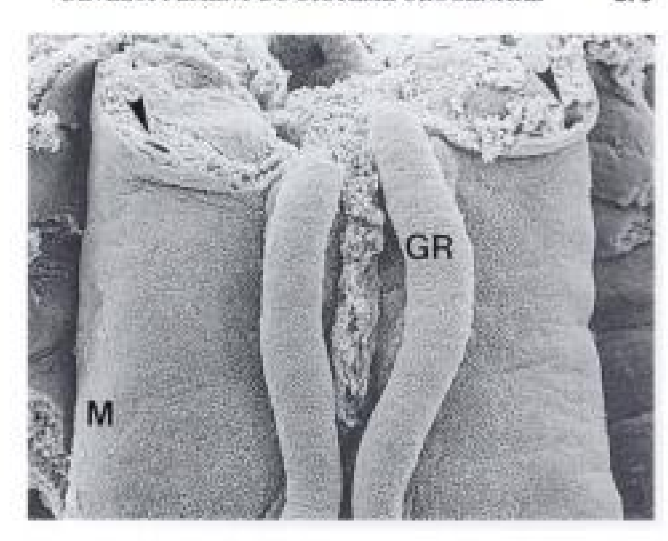


Fig. 10.12 Micrographie, en microscopie électronique à balayage, montrant le rapport entre les crêtes génitales en formation (GR) et les mésonéphros (M). Têtes de flèche : conduits mésonéphriques. (De Evan AP, Gattone VC II, Blomgren PM. 1984. Application of scanning electron microscopy to kidney development and nephron maturation. Scanning Electron Microsc 1 :455.)

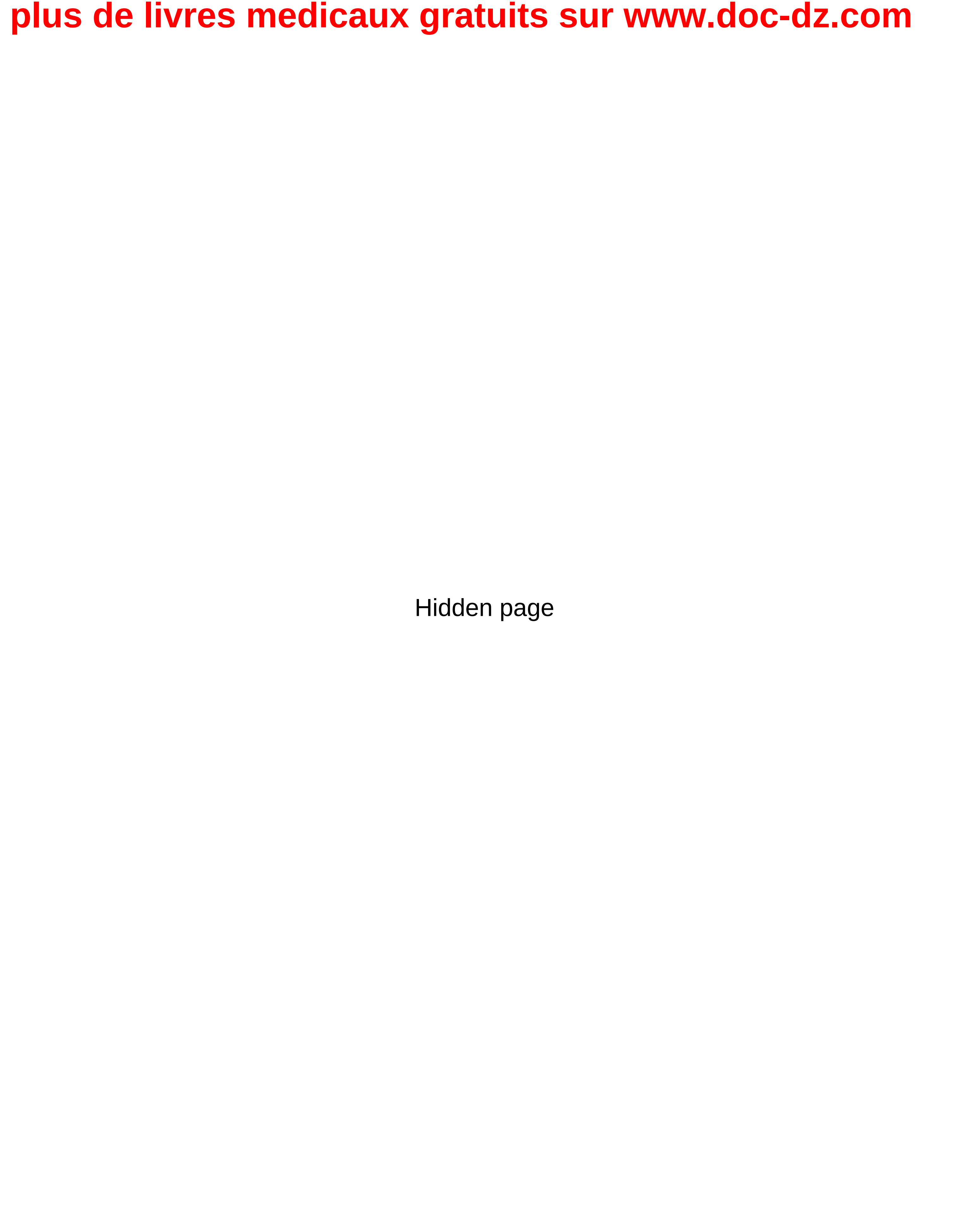
gènes du chromosome sexuel mais aussi par les hormones et par d'autres facteurs dont la plupart sont encodés au niveau des autosomes (voir la section des principes expérimentaux du présent chapitre). Un seul facteur de la détermination du sexe paraît contrôler la cascade d'événements qui conduit au dimorphisme sexuel mâle et femelle.Ce facteur de transcription déterminant le sexe est encodé dans la **région déterminant le sexe (SRY) du chromosome Y**. Lorsqu'il est synthétisé dans les cordons sexuels de la gonade présomptive indifférenciée, le développement mâle est stimulé. S'il est absent ou déficient, le développement femelle se produit. Par conséquent, la féminité peut être considérée comme le mode de développement de base de l'embryon humain et ce développement se poursuit jusqu'à ce que le facteur de masculinisation soit activement induit. (La protéine déterminant le sexe est envisagée dans la section des principes expérimentaux, à la fin de ce chapitre.)

Le développement génital mâle commence avec la différenciation des cellules de Sertoli dans les cordons sexuels médullaires

La première étape du développement génital mâle est l'élaboration de la protéine SRY dans les cellules des cordons sexuels (voir Fig. 10.13). Sous l'influence de ce facteur, les cellules de la région *médullaire* des cordons sexuels primitifs commencent à se différencier en **cellules de Sertoli** alors que les cellules de la *corticale* de ces mêmes cordons dégénèrent (Fig. 10.14). Les cellules des cordons sexuels se différencieront en cellules de Sertoli uniquement si elles contiennent la SRY et produisent la protéine SRY ; dans le cas contraire, les cordons sexuels se différencient en follicules ovariques.

Au cours de la septième semaine, les cellules de Sertoli en voie de différenciation s'organisent pour constituer les **cordons testiculaires** (Fig. 10.14). À la puberté, ceux-ci, associés aux cellules germinales, vont se canaliser et se différencier en **tubes séminifères**. Les cordons testiculaires distaux à la région des tubes séminifères présomptifs se creusent également et se différencient, à la puberté, en un certain nombre de conduits à paroi mince, le **rete testis**. Juste au côté médial de la gonade en formation, les tubes du rete testis se connectent avec cinq à douze tubules mésonéphriques. Etant donné que ceux-ci se drainent dans le conduit mésonéphrique, il n'est pas étonnant que celui-ci soit à l'origine des **voies spermatiques** ou **conduits déférents**, comme envisagé plus loin.

Au cours de la septième semaine, le testicule commence à s'arrondir, diminuant sa surface de contact avec le mésonéphros (voir Fig. 10.14). Cet isolement physique du testicule est important du fait que le mésonéphros exerce une action féminisante sur la gonade en formation. Dans la suite du développement du testicule, les cordons sexuels corticaux dégénérés se séparent de l'épithélium cœlomique par l'interposition d'une couche de tissu conjonctif appelée **albuginée.**



Hidden page

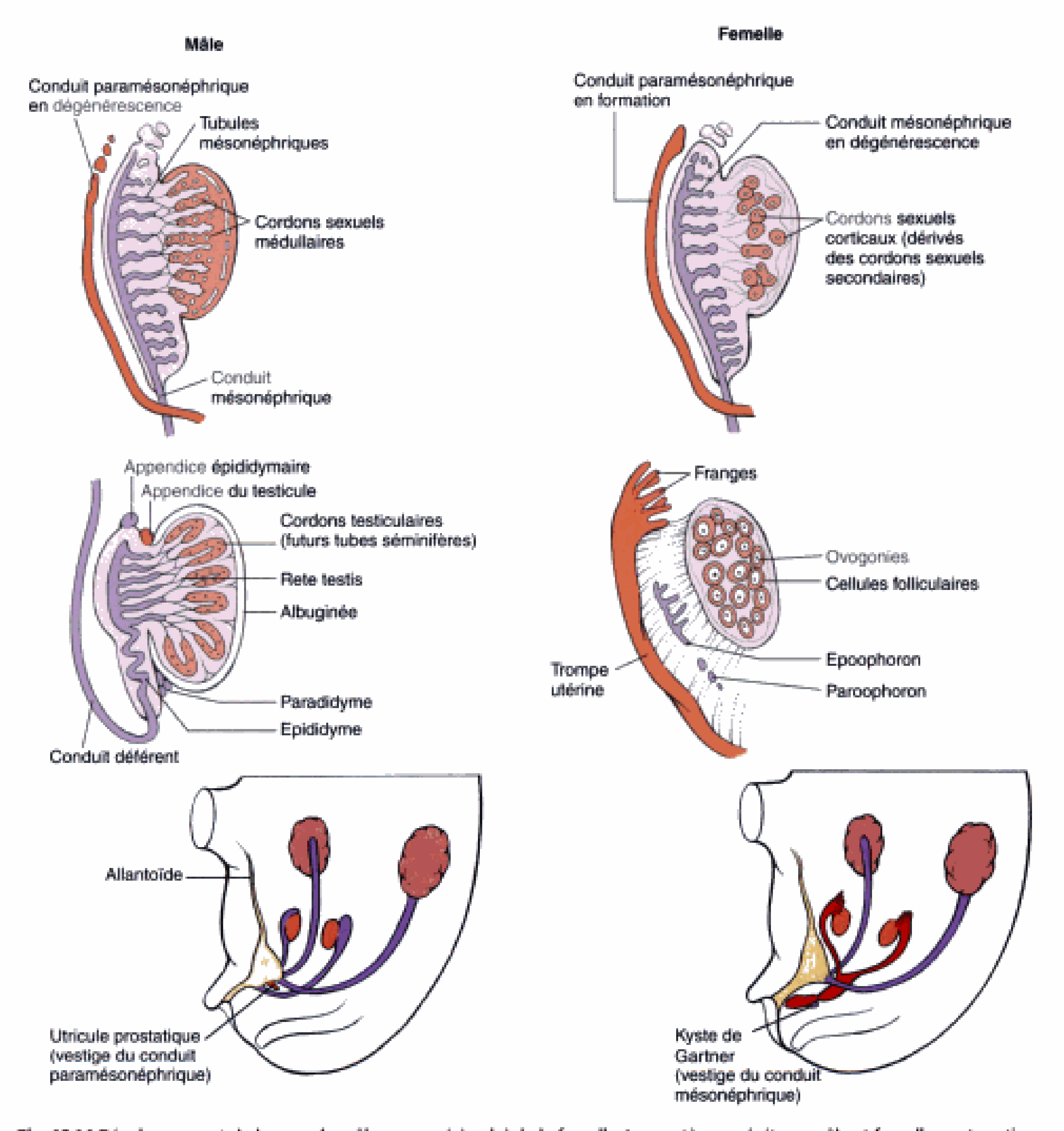
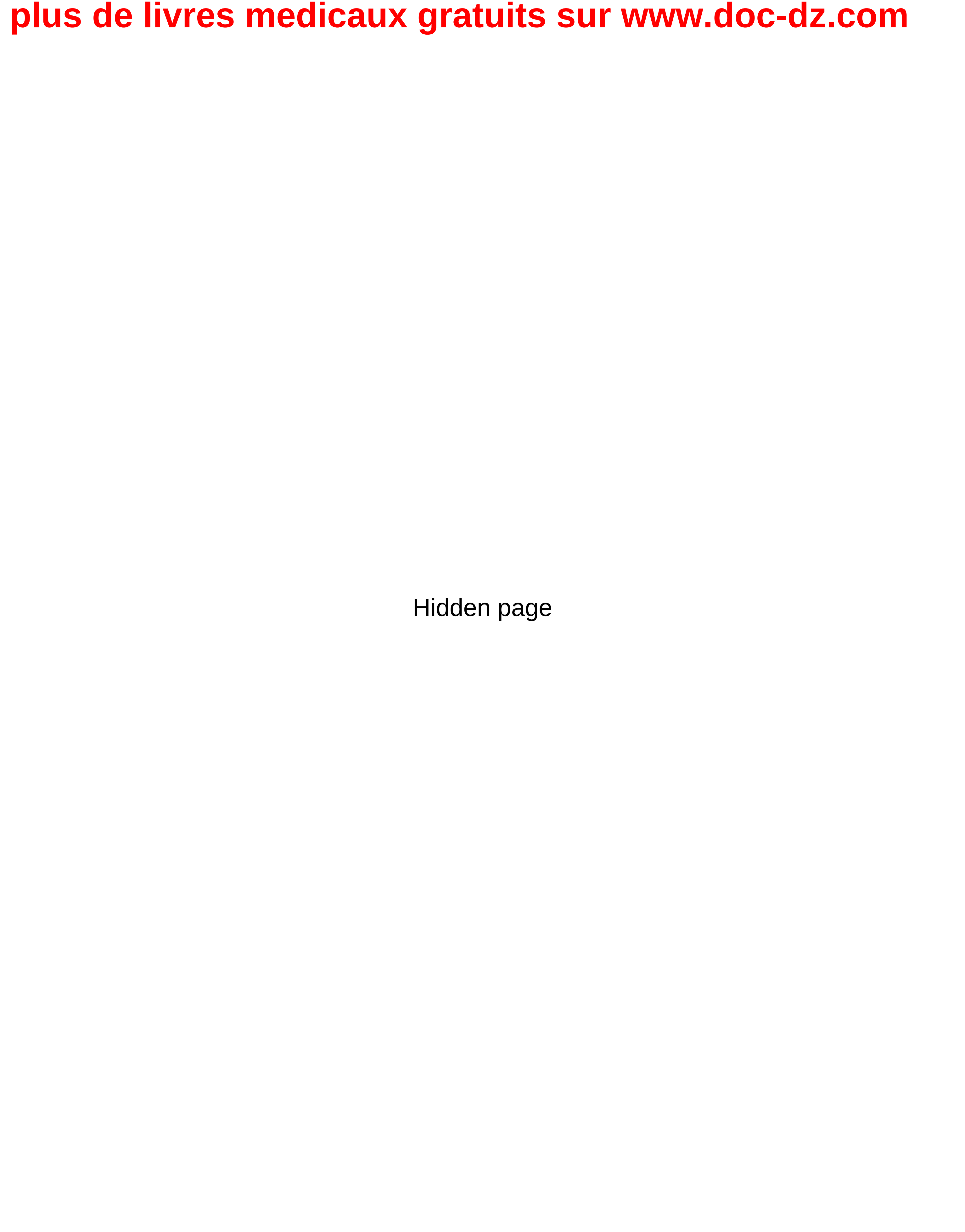


Fig. 10.14 Développement de la gonade mâle comparé à celui de la femelle. Les systèmes génitaux mâle et femelle sont pratiquement identiques jusqu'à la septième semaine. Chez le mâle, la protéine SRY, élaborée par les précurseurs des cellules de Sertoli, entraîne le développement de la médullaire des cordons sexuels en tubes séminifères présomptifs et en rete testis tout en provoquant la dégénérescence de la corticale de ces mêmes cordons. L'hormone anti-müllérienne produite par les cellules de Sertoli est responsable ensuite de la régression des conduits paramésonéphriques en stimulant le développement des cellules de Leydig ; celles-ci, à leur tour, sécrètent de la testostérone, l'hormone qui stimule le développement des conduits génitaux mâles, y compris le conduit déférent et les conduits efférents présomptifs (voir Fig. 10.16 pour le développement de la gonade femelle.)



Hidden page

de la région de l'épididyme établissent le contact avec les cordons du futur rete testis. Cependant, ce n'est pas avant le troisième mois que ces **tubules mésonéphriques épigénitaux** s'unissent réellement avec le rete testis présomptif. Par la suite, ces tubules sont appelés **canalicules efférents** ; ils réalisent une communication entre les tubes séminifères et le rete testis, d'une part, et le conduit déférent, d'autre part. Dans le même temps, il y a dégénérescence, au pôle inférieur du testicule en formation, des conduits mésonéphriques (appelés **tubules mésonéphriques paragénitaux**), ne laissant persister qu'un petit résidu, le **paradidyme**.

Les bourgeons de vésicule séminale proviennent de la partie distale du conduit mésonéphrique alors que la prostate et les glandes bulbo-urétrales naissent de l'urètre. Les trois glandes accessoires du système génital mâle se développent toutes près de la jonction entre le conduit mésonéphrique et l'urètre pelvien (Fig. 10.15). Les **vésicules séminales**, glandulaires, émergent, au cours de la dixième semaine, des conduits mésonéphriques, près de leur attache à l'urètre pelvien. La portion du conduit déférent (conduit mésonéphrique) distale à chaque vésicule séminale est appelée par la suite, **conduit éjaculateur.**

La **prostate** commence aussi à se développer au cours de la dixième semaine, à la manière d'un amas d'évaginations endodermiques qui bourgeonnent à partir de l'urètre pelvien. Ces excroissances prostatiques présomptives sont probablement induites par le mésenchyme environnant ; l'action inductive de celui-ci dépend probablement de la conversion de la testostérone en une autre hormone androgène, la **dihydrotestostérone**. Les excroissances prostatiques forment, à l'origine, au moins cinq groupes indépendants de cordons solides.

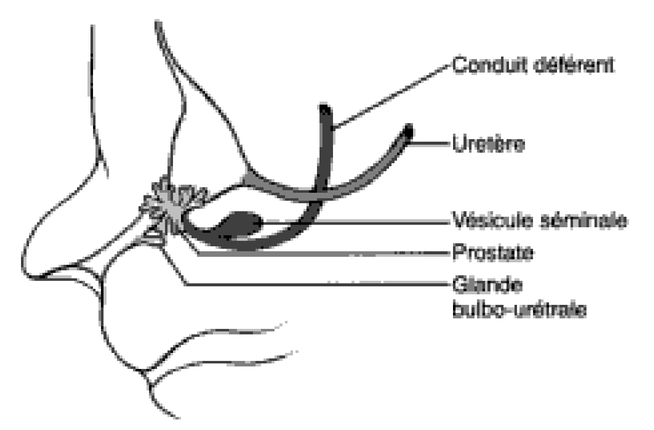


Fig. 10.15 Développement des vésicules séminales, de la prostate et des glandes bulbo-urétrales. Ces glandes sont induites par les androgènes, entre les semaines 10 et 12.

À 11 semaines, ceux-ci développent une lumière et des glandes acineuses ; au cours des semaines 13 à 15 (lorsque la concentration en testostérone atteint un niveau élevé), la prostate commence son activité sécrétoire. Le mésenchyme qui entoure sa portion glandulaire, dérivée de l'endoderme, se différencie en muscle lisse et en tissu conjonctif.

Lorsque la prostate se développe, les **glandes bulbo-urétrales**, paires, bourgeonnent à partir de l'urètre, immédiatement en dessous de la prostate. Comme pour celle-ci, le mésenchyme qui entoure le tissu glandulaire d'origine endodermique fournit du muscle lisse et du tissu conjonctif à ces glandes.

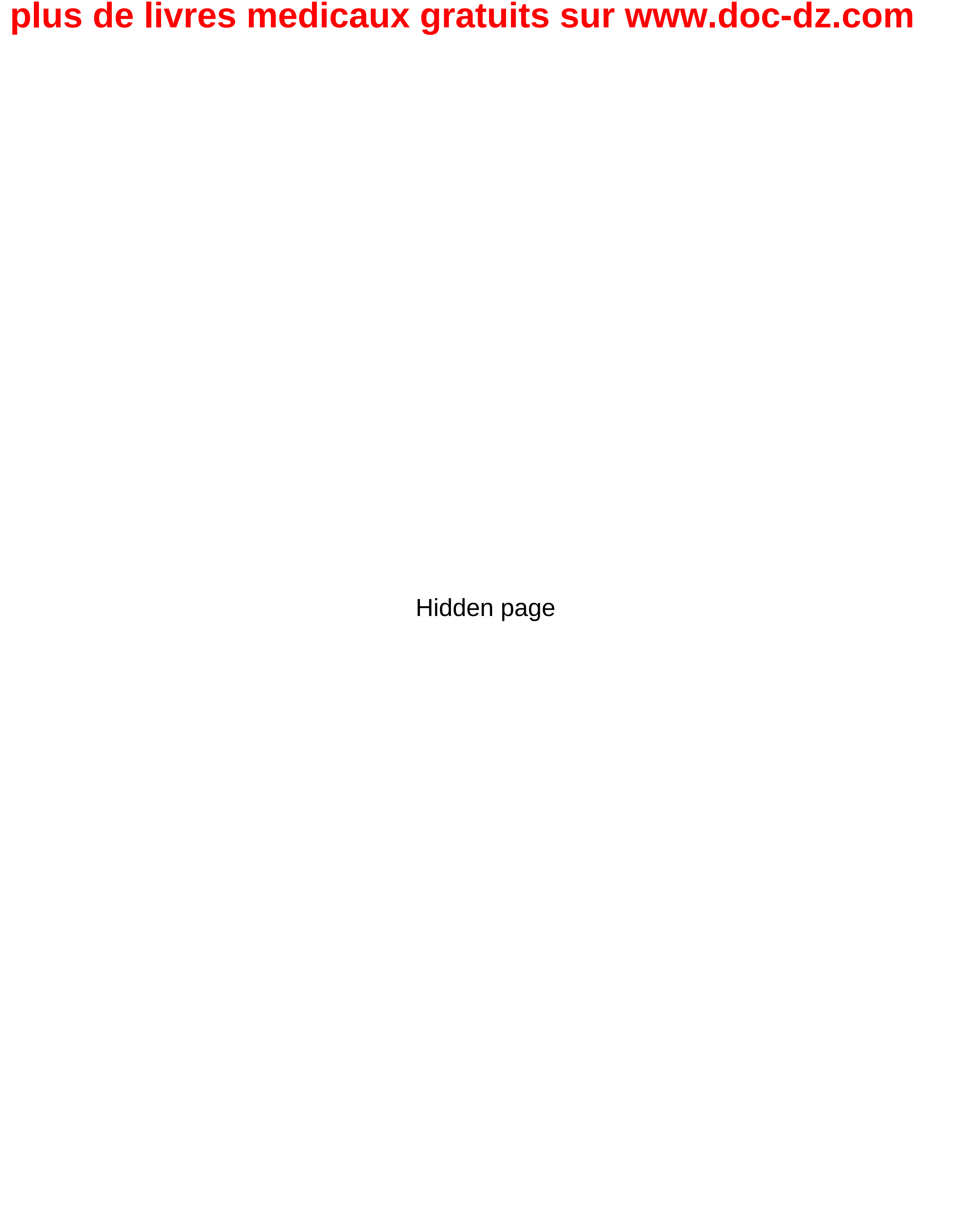
Par la suite, les sécrétions des vésicules séminales, de la prostate et des glandes bulbo-urétrales vont toutes contribuer à la constitution du fluide séminal qui protège et nourrit les spermatozoïdes après l'éjaculation. Cependant, il y a lieu de faire remarquer que ces sécrétions ne sont pas absolument nécessaires à la fonction des spermatozoïdes ; ceux-ci sont capables de féconder l'ovocyte lorsqu'ils sont directement extraits de l'épididyme.

EN ABSENCE DU CHROMOSOME Y, LE DÉVELOPPEMENT FEMELLE SE PRODUIT

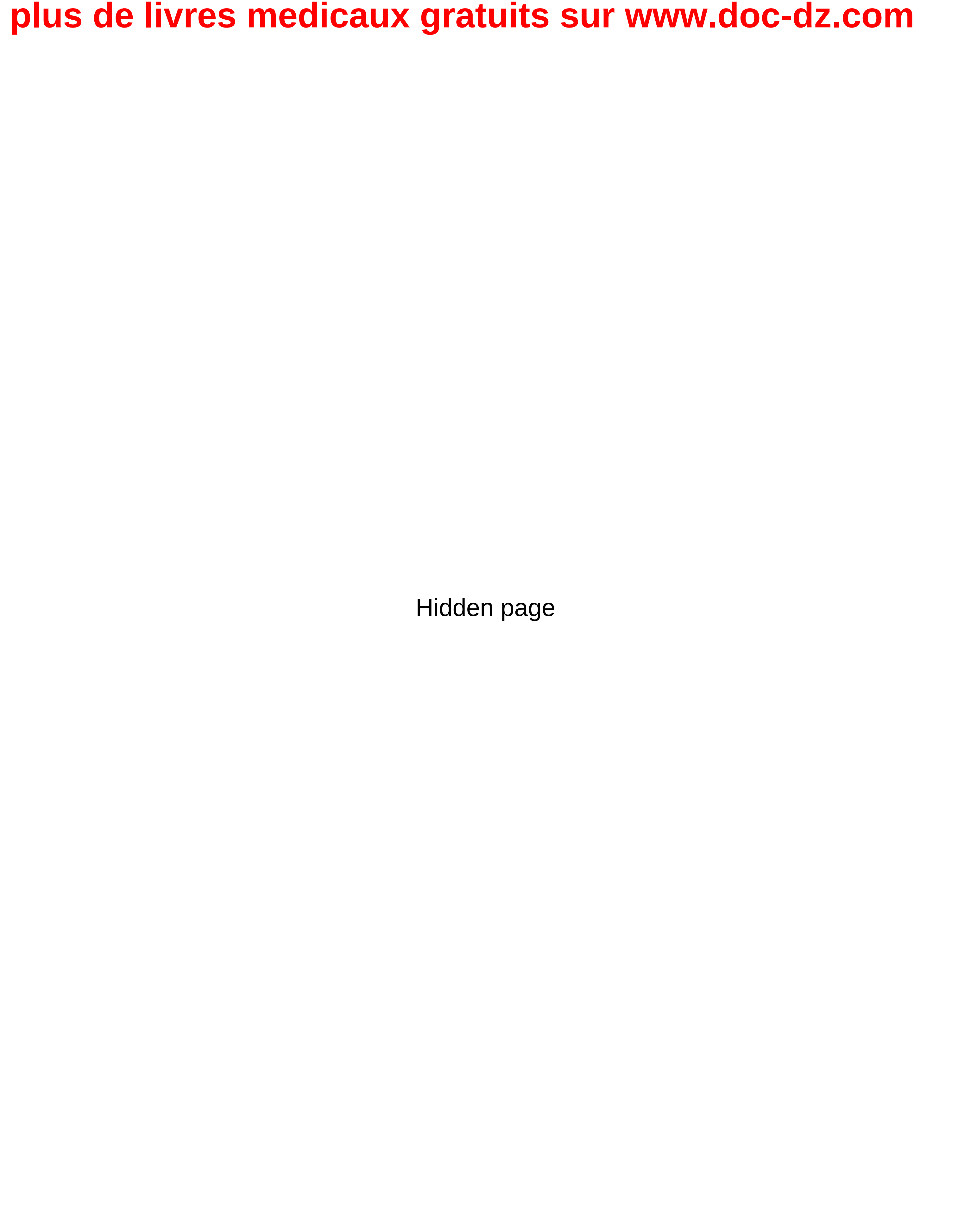
Chez l'embryon femelle, les cellules des cordons sexuels somatiques ne contiennent pas le chromosome Y ou de région SRY ; ils ne produisent pas la protéine SRY et, de ce fait, les cellules de Sertoli n'apparaissent pas. En absence de celles-ci et de protéine SRY, l'HAM, les cellules de Leydig et la testostérone font défaut. De ce fait, le développement mâle des conduits génitaux et des structures sexuelles accessoires n'est pas stimulé et la différenciation femelle s'en suit (Fig. 10.16).

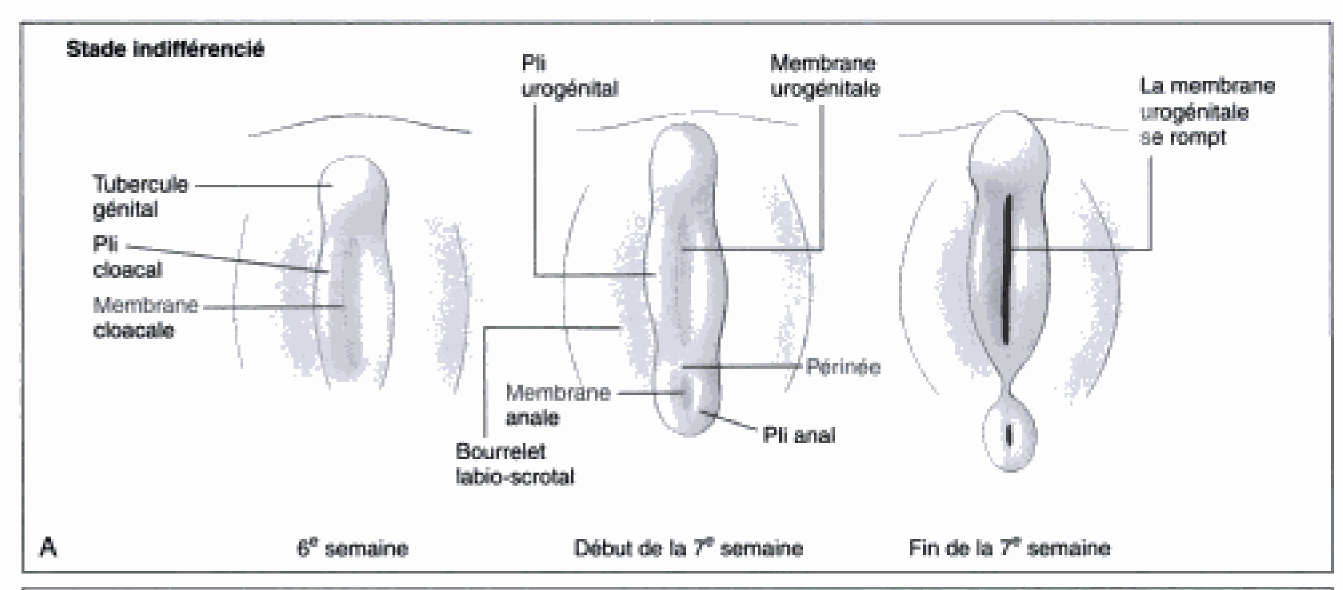
Dans l'ovaire présomptif, les cordons sexuels primitifs dégénèrent et les cellules folliculaires se forment à partir de la corticale des cordons sexuels secondaires

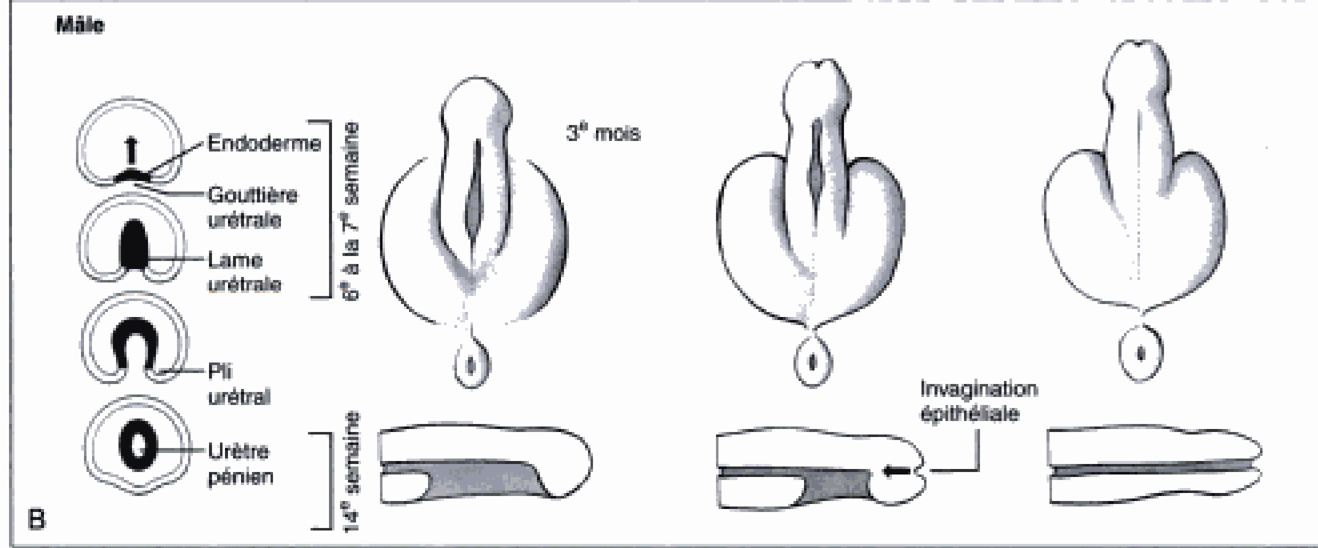
Chez les sujets génétiquement femelles, les cordons sexuels primitifs dégénèrent et le mésothélium de la crête génitale forme la corticale des cordons sexuels secondaires (voir Fig. 10.16). Ces cordons secon-



Hidden page







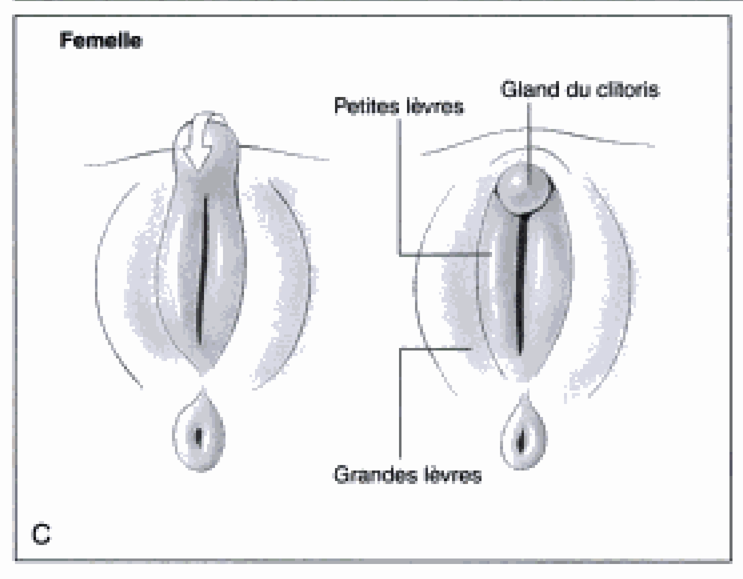
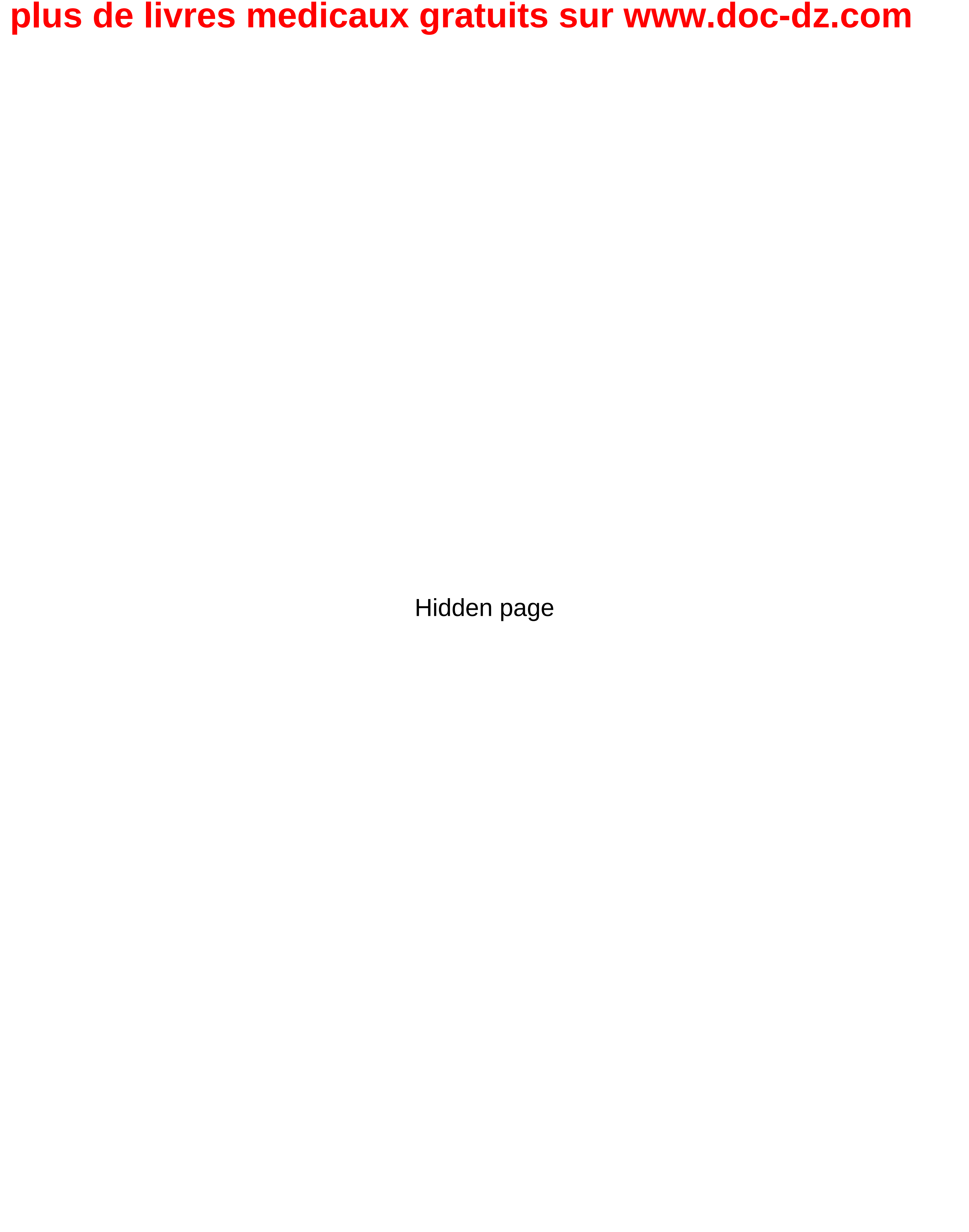


Fig. 10.18 Formation des organes génitaux externes masculins et féminins. *A*, Les organes génitaux externes se forment à partir d'une paire de plis labio-scrotaux, d'une paire de plis urogénitaux et d'un tubercule génital, antérieur. Les organes génitaux masculins et féminins sont morphologiquement impossibles à distinguer à ce stade. *B*, Chez le mâle, les plis urogénitaux fusionnent et le tubercule génital s'allonge pour constituer le corps et le gland du pénis. La fusion des plis urogénitaux entoure le sinus urogénital définitif pour former la plus grande partie de l'urètre pénien. Une petite partie de l'urètre distal résulte de l'invagination de l'ectoderme recouvrant le gland. *C*, Chez la femelle, le tubercule génital s'infléchit vers le bas, pour constituer le clitoris, et les plis urogénitaux restent séparés pour donner les petites lèvres de la vulve. Les plis labio-scrotaux forment les grandes lèvres.



Hidden page

Dans le sexe féminin, le périnée ne s'allonge pas et les plis labio-scrotaux et urétraux ne fusionnent pas

Chez les embryons de sexe féminin, en absence de dihydrotestostérone, le périnée primitif ne s'allonge pas et les plis labio-scrotaux et urétraux ne se rejoignent pas sur la ligne médiane (voir Fig. 10.18*C*). Le tubercule génital s'infléchit vers le bas, devenant le clitoris, et le sinus urogénital définitif donne le vestibule du vagin. Les plis urétraux forment les petites lèvres de la vulve et les plis labio-scrotaux, les grandes lèvres.

LES TESTICULES ET LES OVAIRES DESCENDENT SOUS LE CONTRÔLE D'UN GUBERNACULUM

Au cours de la vie embryonnaire et fœtale, les testicules et les ovaires descendent à partir de leur situation originelle, au niveau de la dixième vertèbre thoracique ; ce phénomène est surtout marqué pour les testicules. Dans les deux sexes, la descente de la gonade dépend d'un cordon ligamenteux, le **gubernaculum**. Celui-ci se condense, au cours de la septième semaine, dans le fascia subséreux d'un pli péritonéal longitudinal situé de chaque côté de la colonne vertébrale (Fig. 10.19). L'extrémité supérieure de ce cordon s'attache à la gonade et son extrémité inférieure, étalée (le **bulbe du gubernaculum**) se fixe au fascia entre les muscles obliques externe et interne de l'abdomen, dans la région des bourrelets labio-scrotaux. Au même moment, une petite évagination du péritoine, le **processus vaginal,** se développe à côté de la racine inférieure du gubernaculum.

Les canaux inguinaux se développent dans les deux sexes

Le **canal inguinal** est une évagination caudale, en doigt de gant, de la paroi abdominale, qui se forme lorsque le processus vaginal croit vers le bas, en poussant au-devant de lui les différentes couches de cette paroi (voir Fig. 10.19). Dans le sexe masculin, le canal inguinal s'étend dans le scrotum laissant passer les testicules qui descendent. Un canal inguinal complet se forme également dans le sexe féminin mais n'a aucun rôle dans le développement génital. Le processus vaginal dégénère habituellement. Parfois, cependant, il reste ouvert et, dans ce cas, il peut être, plus tard, l'endroit d'une **hernie inguinale indirecte** (voir Fig. 10.20).

Dans le sexe masculin, le canal inguinal livre passage aux testicules qui se rendent dans le scrotum et forment l'enveloppe du cordon spermatique. La figure 10.19 illustre le développement du canal inguinal dans le sexe masculin. Au cours de la huitième semaine, le processus vaginal commence à s'allonger en direction caudale, entraînant avec lui le bulbe du gubernaculum. En s'allongeant, ce processus rencontre, nécessairement, trois couches de la paroi abdominale en voie de différenciation et les pousse au-devant de lui pour former une évagination en doigt de gant (voir Fig. 10.19*D*). La première couche rencontrée par le processus vaginal est le **fascia transversalis**, situé à la face profonde du muscle transverse de l'abdomen. Ce feuillet deviendra le **fascia spermatique interne du cordon spermatique**. Le processus n'entre pas en contact avec le muscle transverse de l'abdomen lui-même étant donné que celui-ci présente un grand hiatus à ce niveau. Ensuite, le processus intercepte les fibres et le fascia du **muscle oblique interne**. Ceux-ci deviennent le **fascia crémastérique du cordon spermatique**. Enfin, le processus récupère une fine couche du **muscle oblique externe** qui deviendra le **fascia spermatique externe**. Dans le sexe masculin, le processus vaginal pousse toute cette « chaussette » inguinale dans le bourrelet scrotal.

Le canal inguinal peut être considéré comme une série d'endroits de moindre résistance dans les couches de la paroi abdominale permettant aux testicules de descendre dans le scrotum. Le bord supérieur du canal — le point de faiblesse et d'éversion du fascia transversalis — est appelé **anneau profond du canal inguinal** (voir Fig. 10.19*D*). Le bord inféro-médial du canal, correspondant au point d'éversion du muscle oblique externe, constitue l'**anneau superficiel du canal inguinal**.

Les testicules franchissent l'anneau profond du canal inguinal au cours du troisième mois et complètent leur descente du septième au neuvième mois. Entre la septième et la douzième semaine, les portions extra-inguinales du gubernaculum se raccourcissent et attirent les testicules vers le bas, au voisinage de l'anneau inguinal profond, dans le plan du fascia subséreux. Le gubernaculum se raccourcit principalement par accumulation de graisse à sa base ; ceci est secondairement utile pour l'élargissement du canal inguinal.

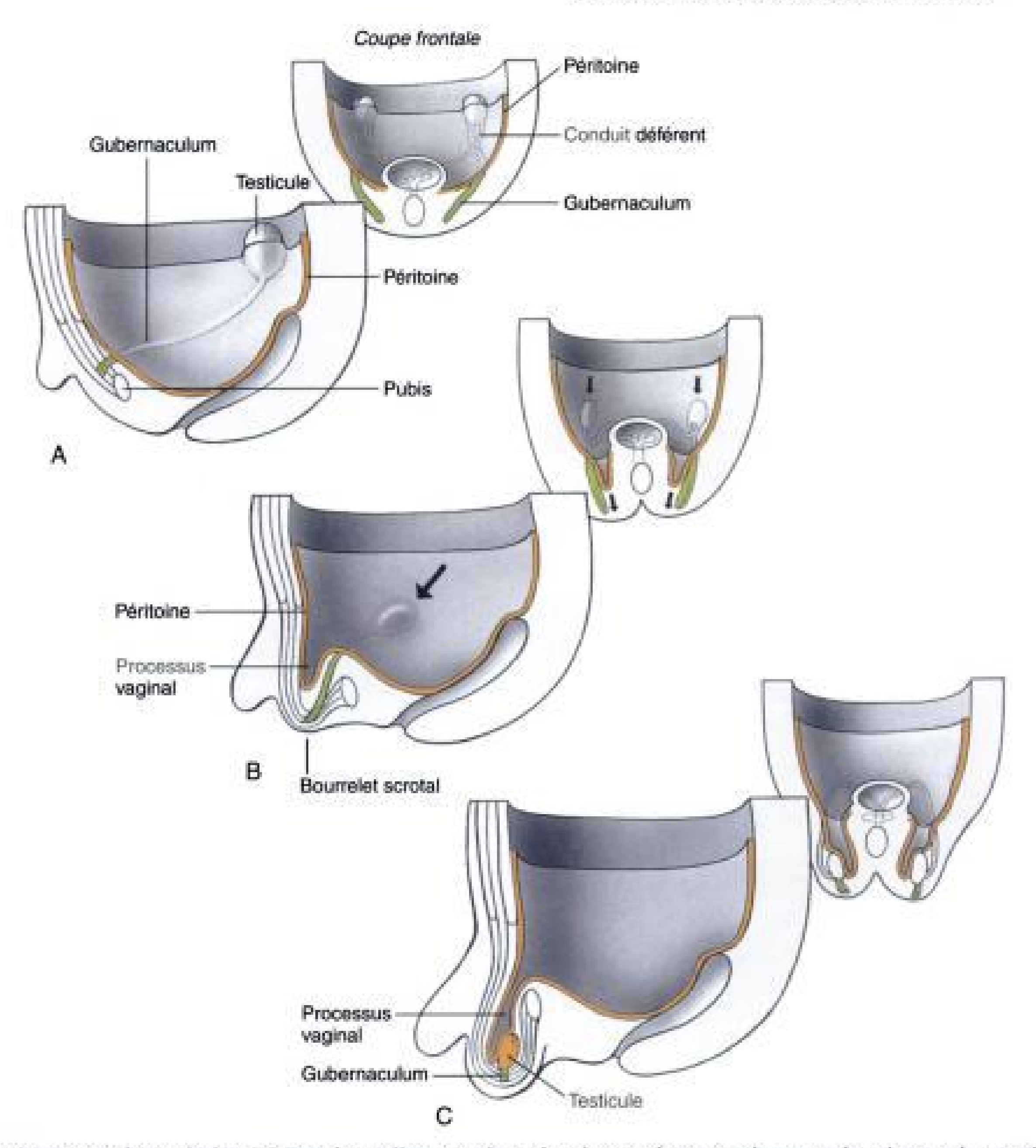
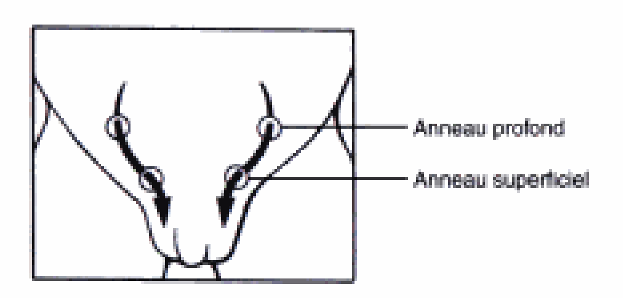


Fig. 10.19 Descente des testicules. *A-C*, Entre la septième semaine et la naissance, le raccourcissement du gubernaculum testis provoque la descente des testicules, du niveau de la dixième vertèbre thoracique jusque dans le scrotum. Les testicules passent par le canal inguinal creusé dans la paroi abdominale antérieure.

Les testicules restent dans le voisinage de l'anneau inguinal profond, du troisième au septième mois, puis entrent dans le canal inguinal en réponse à un nouveau raccourcissement du gubernaculum. Les testicules restent dans le fascia subséreux du processus vaginal à travers lequel ils descendent en direction du scrotum (voir Fig. 10.19). Cette seconde phase de raccourcissement du gubernaculum est provoquée par la réduction réelle et la régression du gubernaculum comme conséquence de la perte de l'élément mucoïde extracellulaire qui constitue l'essentiel de sa substance. Le mouvement des testicules à travers le canal est également facilité par l'augmentation de la pression abdominale résultant de la croissance des viscères. Au neuvième mois, juste



Péritoine
Fascia subséreux
Fascia transversalis
M. transverse de l'abdomen
M. oblique interne de l'abdomen
M. oblique externe de l'abdomen
Gubernaculum
7ᵉ semaine
8ᵉ semaine
Processus vaginal
12ᵉ semaine
8ᵉ mois
Niveau de l'anneau profond
Niveau de l'anneau superficiel
9ᵉ mois
D

Fig. 10.19 *(suite) D.* Après la huitième semaine, une évagination péritonéale, appelée processus vaginal, se forme juste en avant du gubernaculum ; elle pousse, au-devant d'elle, des évaginations en doigt de gant du fascia transversalis et des muscles obliques interne et externe de l'abdomen, donnant ainsi naissance au canal inguinal. Celui-ci s'étend de la base éversée du fascia transversalis (anneau profond) jusqu'à celle du muscle oblique externe (anneau superficiel). Après que le processus vaginal se soit évaginé dans le scrotum, le gubernaculum se raccourcit attirant simplement les testicules à travers le canal. Les testicules restent cependant toujours dans le plan du fascia subséreux associé à la paroi postérieure du processus vaginal.

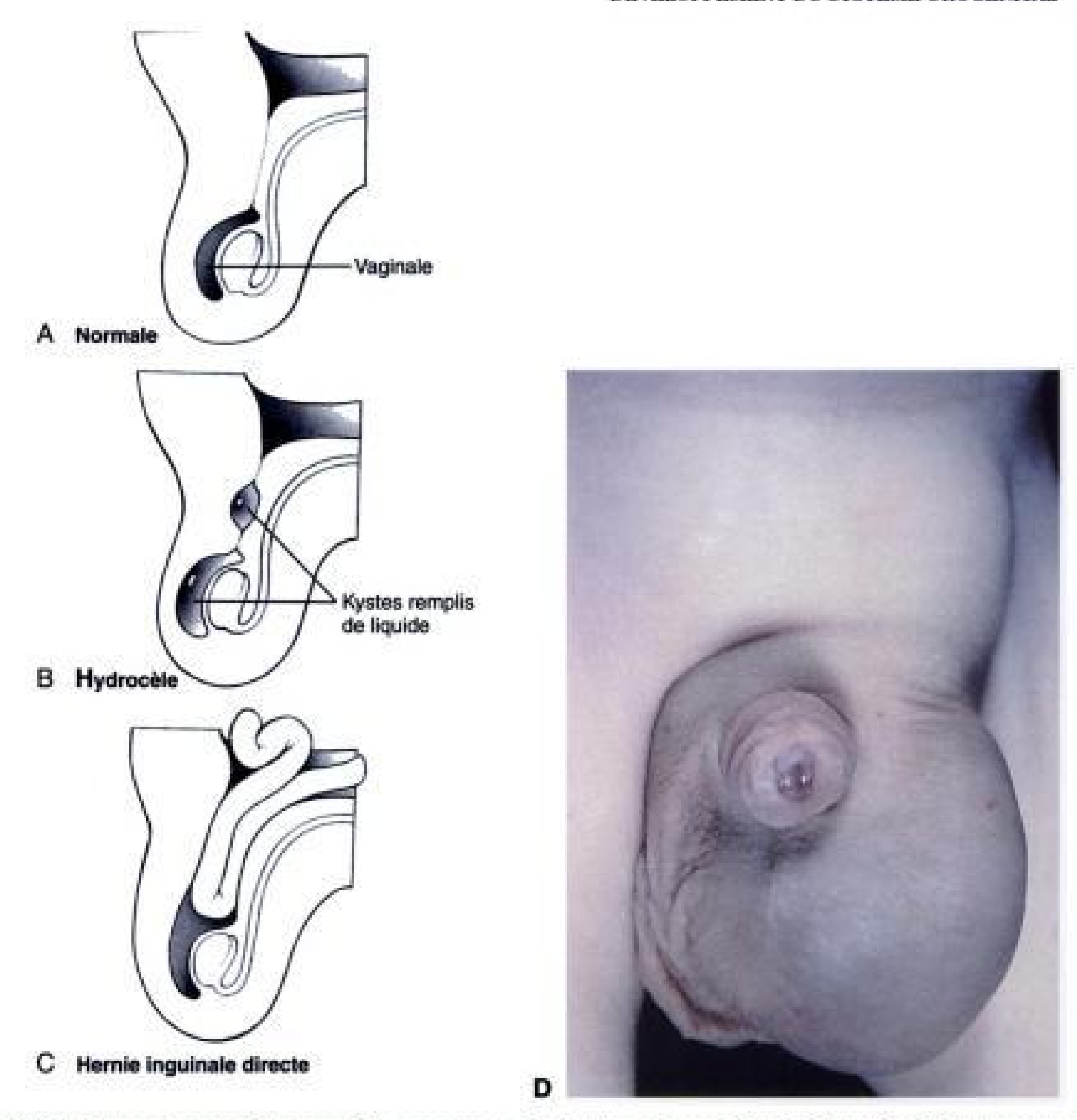


Fig. 10.20 Développement normal et anormal du processus vaginal. *A*, Normalement, l'extrémité proximale du processus vaginal se désintègre au cours de la première année de la vie, ne laissant persister qu'un résidu distal, la vaginale. *B*, Quelques vestiges proximaux persistent et la vaginale peut se remplir de sérosité, donnant un hydrocèle dans certaines conditions pathologiques ou à la suite d'un traumatisme. *C*, Si l'extrémité proximale du processus vaginal ne se désintègre pas, le contenu abdominal peut faire hernie à travers le processus et le canal inguinal, jusque dans le scrotum. Cet état constitue la hernie inguinale congénitale. *D*, Enfant avec un hydrocèle. (Fig. 10-20 *D* aimablement offerte par le Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio.)

avant le terme normal de l'accouchement, les testicules ont entièrement pénétré dans le sac scrotal et le gubernaculum est réduit à une petite bande ligamenteuse attachant le pôle inférieur du testicule au plancher scrotal. L'action de la testostérone et d'autres **androgènes** (stéroïdes sexuels mâles) semble importante dans cette seconde phase de la descente testiculaire. La cryptorchidie (absence de descente testiculaire) n'est pas rare et représente un risque de dégénérescence maligne de la gonade. Les patients présentant ct état peuvent parfois répondre à un traitement hormonal avec de la GCh (Gonadotrophine Chorionique humaine).

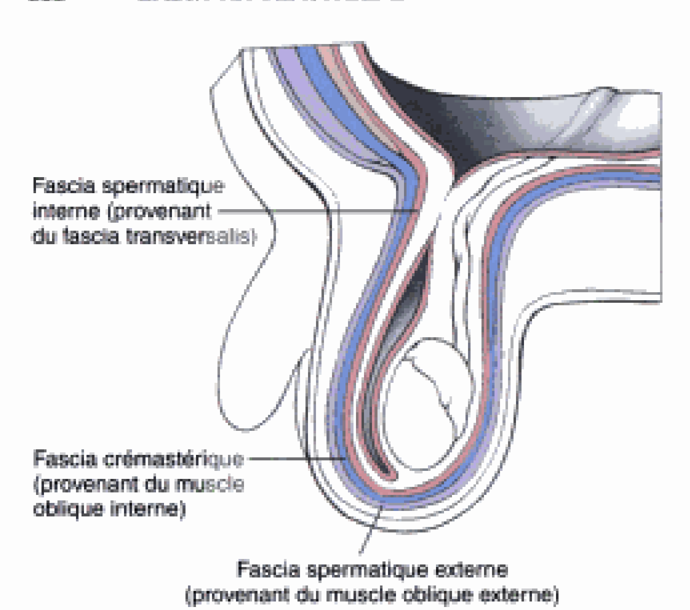


Fig. 10.21 Les trois feuillets évaginés de la paroi abdominale sont poussés dans le scrotum par le développement du processus vaginal et deviennent les trois enveloppes du cordon spermatique. Ces trois feuillets isolent le testicule et la vaginale dans un compartiment commun.

Dans la première année après la naissance, la portion supérieure du processus vaginal est habituellement oblitérée, ne laissant persister qu'un petit sac distal, la **tunique vaginale**, qui se trouve en avant du testicule (voir Fig. 10.20 et 10.21). Au cours de l'enfance, ce sac entoure presque tout le testicule. Normalement, sa lumière s'efface mais, dans des conditions pathologiques, elle peut se remplir de sécrétions séreuses et donner un hydrocèle (Fig. 10.20 *B*, *D*).

Comme indiqué plus haut, il n'est pas rare que tout le processus vaginal reste ouvert, assurant une connexion entre la cavité abdominale et le sac scrotal. Durant l'enfance, des anses intestinales peuvent s'insinuer dans ce processus, donnant lieu à une **hernie inguinale indirecte** (voir Fig. 10.20*C*). La cure de ces hernies constitue, en ordre de fréquence, la seconde intervention chirurgicale chez l'enfant.

Le contrôle hormonal de la descente testiculaire n'est pas entièrement compris. Les androgènes et les hormones pituitaires sont importantes mais d'autres facteurs inconnus, testiculaires ou hormones, jouent apparemment un rôle, comme le fait l'influx nerveux via le nerf génito-fémoral.

Les ovaires descendent et se retrouvent suspendus aux ligaments larges de l'utérus. Comme dans le sexe masculin, l'embryon femelle développe un gubernaculum qui s'étend, à l'origine, du pôle inférieur de la gonade au fascia subcutané des plis labio-scrotaux présomptifs ; il pénètre plus tard dans la paroi abdominale, comme une partie du canal inguinal totalement constitué (Fig. 10.22). Dans le sexe féminin, le gubernaculum ne se raccourcit pas, ne se déforme pas ni ne régresse. Il est cependant responsable de la descente des ovaires, au cours du troisième mois, et de leur reprise par un pli péritonéal, appelé **ligament large de l'utérus** (voir Fig. 10.17 et 10.22). Cette translocation a lieu du fait que, durant la septième semaine, le gubernaculum s'attache aux conduits paramésonéphriques en formation, à l'endroit où ceux-ci se croisent sur la paroi postérieure de l'abdomen. Lorsque les conduits paramésonéphriques s'unissent l'un à l'autre, à partir de leur extrémité caudale, ils sortent du ligament large tout en attirant simultanément les ovaires dans les plis péritonéaux.

En absence d'hormones mâles, le gubernaculum femelle reste intact et grandit comme le reste du corps. Sa partie inférieure devient le **ligament rond de l'utérus**, qui unit le fascia des grandes lèvres à l'uté-

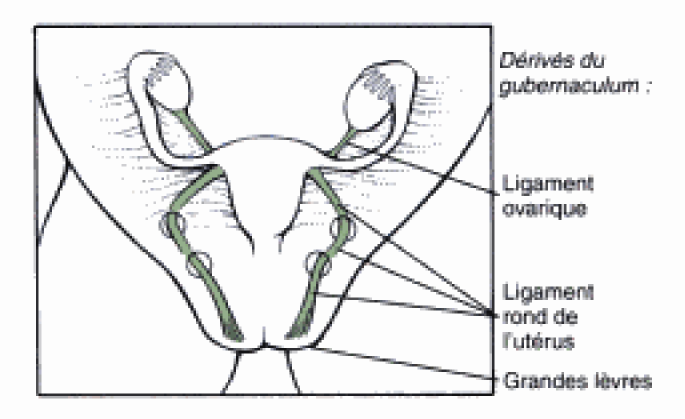


Fig. 10.22 Les ovaires descendent quelque peu au cours du développement et sont poussés vers les ligaments larges cependant que les conduits paramésonéphriques s'unissent pour former l'utérus. Dans le sexe féminin, le gubernaculum grandit à l'allure de celle du corps ; il est attaché au conduit paramésonéphrique au point de croisement avec la paroi postérieure du tronc. En conséquence, dans le sexe féminin, le vestige du gubernaculum unit les grandes lèvres de la vulve à la paroi de l'utérus et il est ensuite rabattu latéralement pour attacher l'ovaire.

rus, et sa partie supérieure fournit le **ligament propre de l'ovaire**, qui va de l'utérus à l'ovaire.

Normalement, comme chez le mâle, le processus vaginal du canal inguinal s'oblitère mais il peut, à l'occasion, rester ouvert et être le siège d'une **hernie inguinale indirecte**.

Applications cliniques

Anomalies des systèmes urinaire et génitaux

LES ANOMALIES DU TRACTUS URINAIRE PEUVENT PROVENIR DE DÉFAUTS DU BOURGEON URÉTÉRIQUE OU DU MÉSENCHYME MÉTANÉPHRIQUE

Les anomalies du tractus urinaire frappent environ 10 % de tous les nouveau-nés. La plupart d'entre elles n'engendrent pas de problèmes cliniques. Cependant, environ 45 % des insuffisances rénales de l'enfant proviennent de troubles du développement des bourgeons urétériques ou du mésenchyme métanéphrique. Étant donné que le développement de chacune de ces ébauches est sous la dépendance de signaux inductifs émis par l'autre, les anomalies de l'une peuvent souvent entraîner des anomalies de l'autre (voir la section des principes expérimentaux du présent chapitre).

L'uretère peut être partiellement ou complètement dédoublé. *La bifurcation prématurée du bourgeon urétérique donne un uretère bifide.* Normalement, le bourgeon urétérique ne se bifurque pas avant d'entrer en contact avec le blastème métanéphrogène. Occasionnellement, cependant, il peut bifurquer trop tôt, donnant un **uretère bifide**, en Y (Fig. 10.23). L'extrémité inférieure, indivise, s'implante normalement dans la vessie urinaire. En règle, la plus grande partie du rein est drainée par la branche attachée à son pôle inférieur. Une des branches se termine parfois par une extrémité aveugle.

Un uretère bifide n'est pas toujours asymptomatique. Quoique les deux branches de l'Y proviennent du même bourgeon urétérique, les contractions de leur musculature pariétale peuvent être asynchrones. L'urine peut, de ce fait, refluer d'une branche dans l'autre et stagner, exposant ainsi le sujet aux infections de l'uretère.

La duplication complète des uretères résulte de la croissance de deux bourgeons urétériques. Un conduit mésonéphrique peut parfois émettre deux bourgeons urétériques ; ceux-ci pénètrent le blastème métanéphrogène de manière indépendante (Fig. 10.24). Le bourgeon le plus crânial induit la formation du pôle crânial du rein et le bourgeon caudal, celle du pôle caudal. Au moment de l'exstrophie du conduit mésonéphrique dans la paroi postérieure de la vessie urinaire, le bourgeon urétérique caudal est incorporé dans celle-ci, comme dans la normale. Le bourgeon crânial, quant à lui, est amené vers le bas, le long du conduit mésonéphrique descendant (rappelons que l'exstrophie est un processus qui se déroule dans le sens crânio-caudal) et peut établir sa connexion finale avec n'importe quel dérivé du conduit mésonéphrique distal, comme l'urètre pelvien ou le sinus urogénital définitif (voir Fig. 10.24). Le bourgeon urétérique caudal forme un uretère normal ou *orthotopique*, en connexion avec la vessie urinaire, alors que le bourgeon crânial fournit un uretère inférieur ou *ectopique*. Etant donné que l'uretère normal draine le pôle *inférieur* du rein et que l'uretère ectopique fait de même avec le pôle *supérieur*, les deux uretères se croisent. Ce croisement de l'uretère normal et de l'ectopique, qui est appelé **règle de Weigert-Meyer**, représente une partie de la preuve à partir de laquelle le mécanisme de l'exstrophie du conduit mésonéphrique a été déduit.

Dans le sexe masculin, un uretère ectopique peut se drainer dans la partie prostatique de l'urètre, dans le conduit éjaculateur, dans le conduit déférent ou dans la vésicule séminale. Ces uretères ectopiques s'ouvrent donc toujours au-dessus du muscle sphincter de l'urètre et ne provoquent donc pas d'incontinence bien qu'ils puissent être responsables de miction douloureuse ou d'infections récurrentes. Dans le sexe féminin, les uretères ectopiques s'ouvrent fréquemment dans le vestibule, le vagin ou, moins souvent, dans l'utérus. Les **ostiums extra-sphinctériels** des uretères ectopiques sont responsables d'un écoulement continu d'urine, en absence de correction chirurgicale. Les anomalies d'insertion de l'uretère dans la vessie urinaire peuvent également provoquer un problème parce que le mécanisme valvulaire prévenant le reflux de l'urine vers le rein ne se développe pas. Bien que la

Conduit mésonéphrique
Le bourgeon urétérique
se divise anormalement
avant d'atteindre le
blastème métanéphrogène
Uretère bifide
consécutif
Bourgeon
urétérique
Blastème
métanéphrogène

Fig. 10.23 **Uretère bifide.** Un uretère bifide se forme lorsque le bourgeon urétérique se divise avant d'atteindre le blastème métanéphrique.

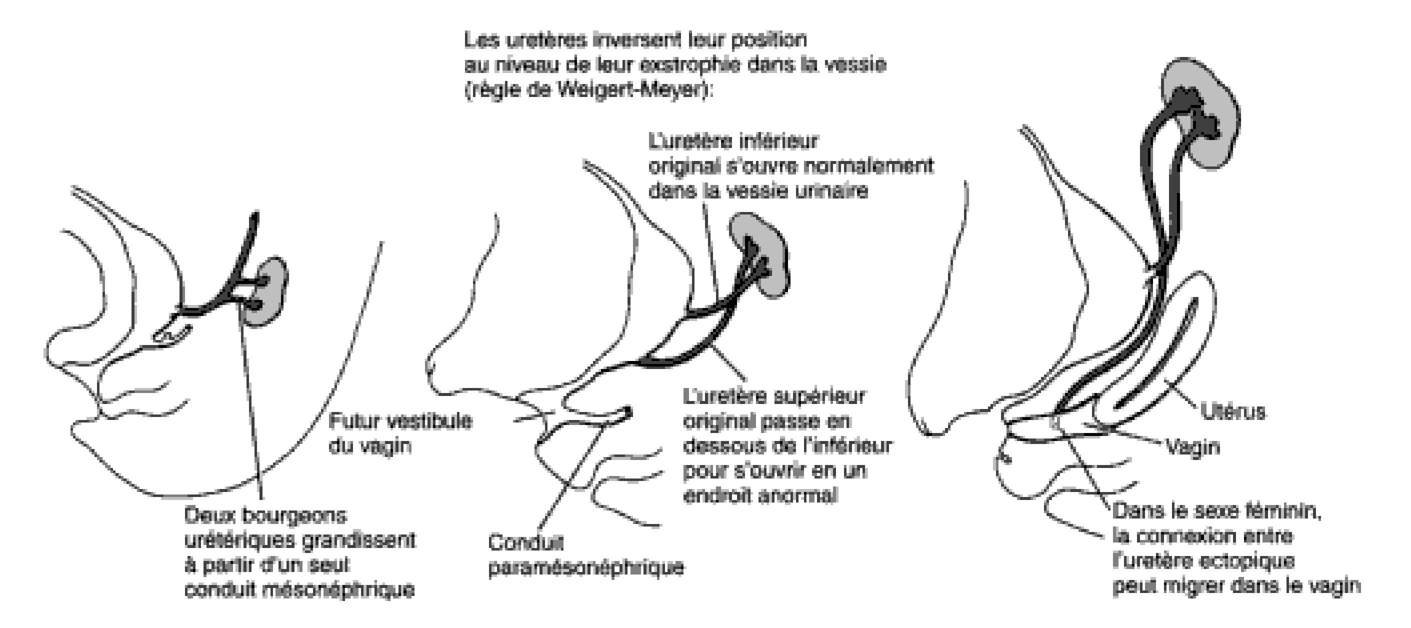


Fig. 10.24 **Uretère ectopique.** Un uretère ectopique résulte d'un bourgeon urétérique anormal, surnuméraire. Les mécanismes de formation du trigone et de l'emplacement des conduits déférents et des uretères, dans la paroi postérieure du sinus urogénital primitif, ont été largement déduits de la règle de Weigert-Meyer.

majorité des sujets présentant ce défaut n'ont aucune anomalie génétique connue, certains se sont avérés porteurs de mutations au niveau *Hoxa13*.

Les troubles de l'interaction inductive entre le bourgeon urétérique et le blastème métanéphrogène peuvent provoquer une agénésie rénale ou une dysplasie

Le rein peut ne pas se développer d'un côté ou des deux côtés. En absence de signaux inducteurs du bourgeon urétérique, le métanéphros ne se développe pas. Les enfants avec une **agénésie rénale bilatérale** sont mort-nés ou ne vivent que quelques jours. Chez ceux atteints d'une **agénésie rénale unilatérale**, au contraire, la survie est souvent assurée par hypertrophie compensatoire du rein présent. Pour des raisons inconnues, environ 75 % des enfants atteints d'agénésie rénale sont de sexe masculin. Quoique la fréquence relative des agénésies unilatérales ou bilatérales soit difficile à déterminer, puisque la forme unilatérale passe souvent inaperçue, les données des autopsies suggèrent que l'agénésie unilatérale se rencontre environ quatre à huit fois plus souvent que l'agénésie bilatérale.

L'agénésie rénale est classiquement associée à d'autres défauts congénitaux. Les reins contribuent à la production du liquide amniotique et l'agénésie rénale bilatérale entraîne, par conséquent, un **oligohydramnios** ou insuffisance de liquide amniotique. Comme indiqué dans la section des applications cliniques du chapitre 6, l'oligohydramnios permet à la paroi utérine de comprimer le fœtus en croissance, provoquant ainsi un éventail de troubles à l'origine du **syndrome de Potter**. Ces anomalies comprennent des déformations des membres, une peau sèche et ridée et un faciès anormal (dans ce contexte, *facies* signifie « apparence de la face ») avec des yeux très écartés, un nez en bec de perroquet, du rétrognathisme et des oreilles à implantation basse.

L'**agénésie rénale** est souvent associée à un ensemble variable d'anomalies génito-urinaires comme l'absence complète d'un conduit mésonéphrique chez le mâle et du conduit paramésonéphrique et de ses dérivés dans le sexe féminin. Il est facile de comprendre comment l'absence d'un conduit mésonéphrique aboutit à l'absence simultanée du rein et du conduit déférent du fait que le rein se développe à la suite d'une excroissance de ce conduit. De même, l'association des anomalies rénales et paramésonéphriques représente un défaut dans les interactions au niveau du mésoderme intermédiaire qui sont nécessaires au développement des deux. Un problème reste : expliquer le caractère unilatéral de cette agénésie.

Des reins anormaux peuvent résulter de troubles dans les interactions inductives. Dans certains cas, de discrets défauts dans l'interaction entre le bourgeon urétérique et le blastème métanéphrogène sont responsables d'une **hypoplasie** ou d'une **dysplasie** du rein en formation. Le petit nombre de néphrons, dans un rein hypoplasique, résulte soit d'une ramification inadéquate du bourgeon urétérique, soit d'une réponse inadaptée de la coiffe tissulaire métanéphrogène. Dans les cas de **dysplasie rénale**, les néphrons eux-mêmes se développent de manière anormale ; ils comprennent des conduits collecteurs primitifs, bordés par un épithélium indifférencié et enveloppés par d'épaisses couches de tissu conjonctif.

Les causes génétiques de certaines de ces anomalies rénales commencent à être identifiées. Une mutation dans le facteur de transcription *Pax-2* est associée à la transmission dominante de l'hypoplasie et de la dysplasie rénale. La mutation d'un autre gène de transcription, *Eya1*, est à l'origine du syndrome BOR (Branchio-Oto-Rénal). En plus des anomalies rénales, les sujets avec une insuffisance haploïde de *Eya1*, développent également des kystes des fentes branchiales ainsi que des troubles des oreilles externe et interne.

Des formes communes de reins polykystiques congénitaux peuvent survenir à la suite de mutations de différents gènes

Les reins polykystiques, maladie génétique commune, autosomique dominante, est associée à la formation de kystes dans les reins ainsi que dans d'autres organes avec des conduits épithéliaux, comme le foie, le pancréas, les testicules ou les ovaires. Des mutations au niveau des gènes *polycystin-1* et *polycystin-2* interviennent, respectivement, pour 85 et 15 % dans la maladie autosomique dominante des reins polykystiques. Les similarités des aspects cliniques des mutations de ces deux gènes ainsi que l'évidence que ces deux protéines peuvent interagir suggèrent leur implication dans une voie commune. Les rôles précis de *polycystine-1* et *polycystine-2* ne sont pas encore identifiés, bien que la séquence des homologies suggère une interférence dans les fonctions des récepteurs et des canaux à ions.



Hidden page

développement défectueux de ces structures. Chez pas moins d'un enfant sur 5.000, le septum uro-rectal est incomplet. En fonction de l'endroit et de l'étendue du défaut, une grande variété de malformations peuvent se produire, impliquant les dérivés du cloaque et leurs connexions avec les uretères et les conduits génitaux. Quelques-uns des cas les plus fréquents sont décrits ci-dessous.

Les déficiences du développement des plis de Rathke sont responsables de fistules recto-urétrales. Si les plis de Rathke ne grandissent pas, la partie inférieure du septum uro-rectal ne se ferme pas et une **fistule recto-urétrale** existe entre le sinus urogénital en formation et le rectum (Fig. 10.26).

Dans le sexe masculin, ces connexions prennent généralement la forme d'une étroite **fistule urétrale recto-prostatique**, unissant le rectum à la partie prostatique de l'urètre (voir Fig. 10.26*C*). Dans le sexe féminin, la situation est compliquée par la présence des conduits paramésonéphriques. Le plus souvent, ceux-ci s'attachent à l'urètre pelvien, juste au-dessus de la fistule recto-urétrale. La région inférieure, indivise, du cloaque devient, par conséquent, une ouverture commune, pour l'urètre, le rectum et le vagin, appelée **canal recto-cloacal** (voir Fig. 10.26*D*). Occasionnellement, le canal utéro-vaginal descendant incorpore la fistule recto-urétrale, au cours de sa migration vers une position plus basse, dans la paroi postérieure du cloaque. Dans ces cas, le vagin et l'urètre s'ouvrent séparément, dans le vestibule, mais le rectum communique avec le vagin par une **fistule recto-vaginale** (voir Fig. 10.26*E*). Cette fistule peut occuper une position haute ou basse sur le vagin. Si la fistule recto-urétrale est située initialement à hauteur de la jonction entre le vagin et le cloaque, il en résultera une **fistule ano-vestibulaire** s'ouvrant dans le vestibule du vagin.

Les plis de Tourneux et de Rathke peuvent tous être absents. Cette anomalie, plus sévère, donne une communication entre le rectum et la vessie urinaire ; elle est appelée **fistule recto-vésicale** (Fig. 10.27). Dans le sexe féminin, cette anomalie peut interférer dans la fusion physiologique des extrémités inférieures des conduits paramésonéphriques et entraîner la présence de deux utérus et de deux vagins bilatéraux qui s'ouvrent directement dans la vessie urinaire.

Un mauvais alignement des plis de Tourneux et de Rathke donne une fistule uro-rectale. Si un mauvais alignement empêche le pli de Tourneux de fusionner avec ceux de Rathke, l'extrémité distale du cloaque peut être cloisonnée correctement mais une fistule peut persister en haut (Fig. 10.28). Il en résulte, dans le sexe masculin, une fistule recto-urétrale unissant la partie prostatique de l'urètre au canal rectal (voir Fig. 10.28*B*). L'urètre pénien et le canal anal s'ouvrent normalement mais l'urètre pénien est fréquemment sténosé, entraînant le passage préférentiel de l'urine par la fistule recto-urétrale et le canal ano-rectal.

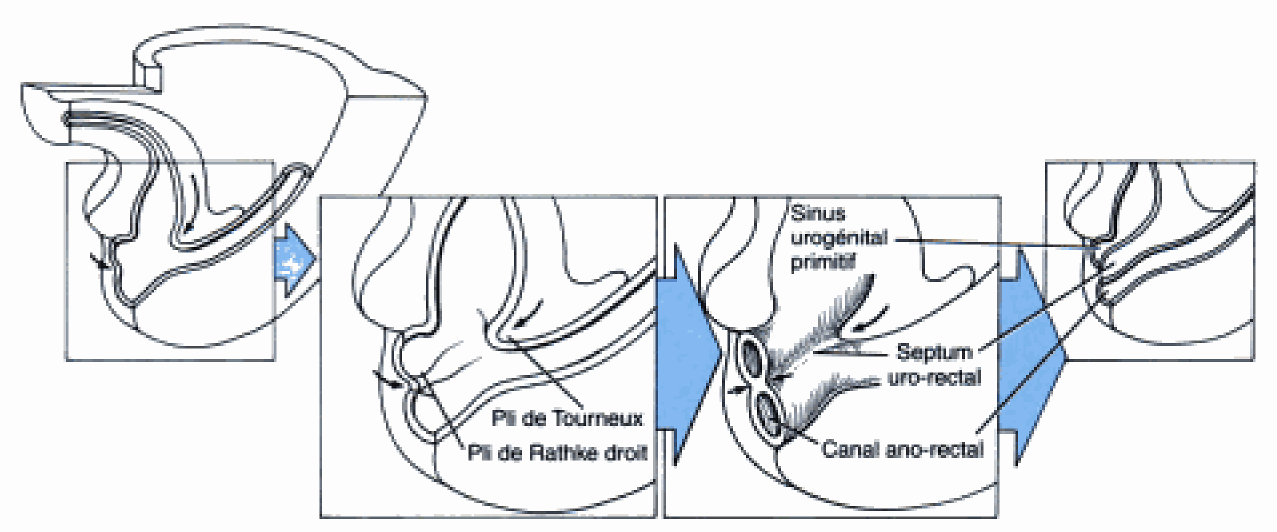


Fig. 10.25 Cloisonnement du cloaque. Ce processus requiert le comportement coordonné de trois plis mésenchymateux : le pli de Tourneux et les plis de Rathke droit et gauche.



Hidden page

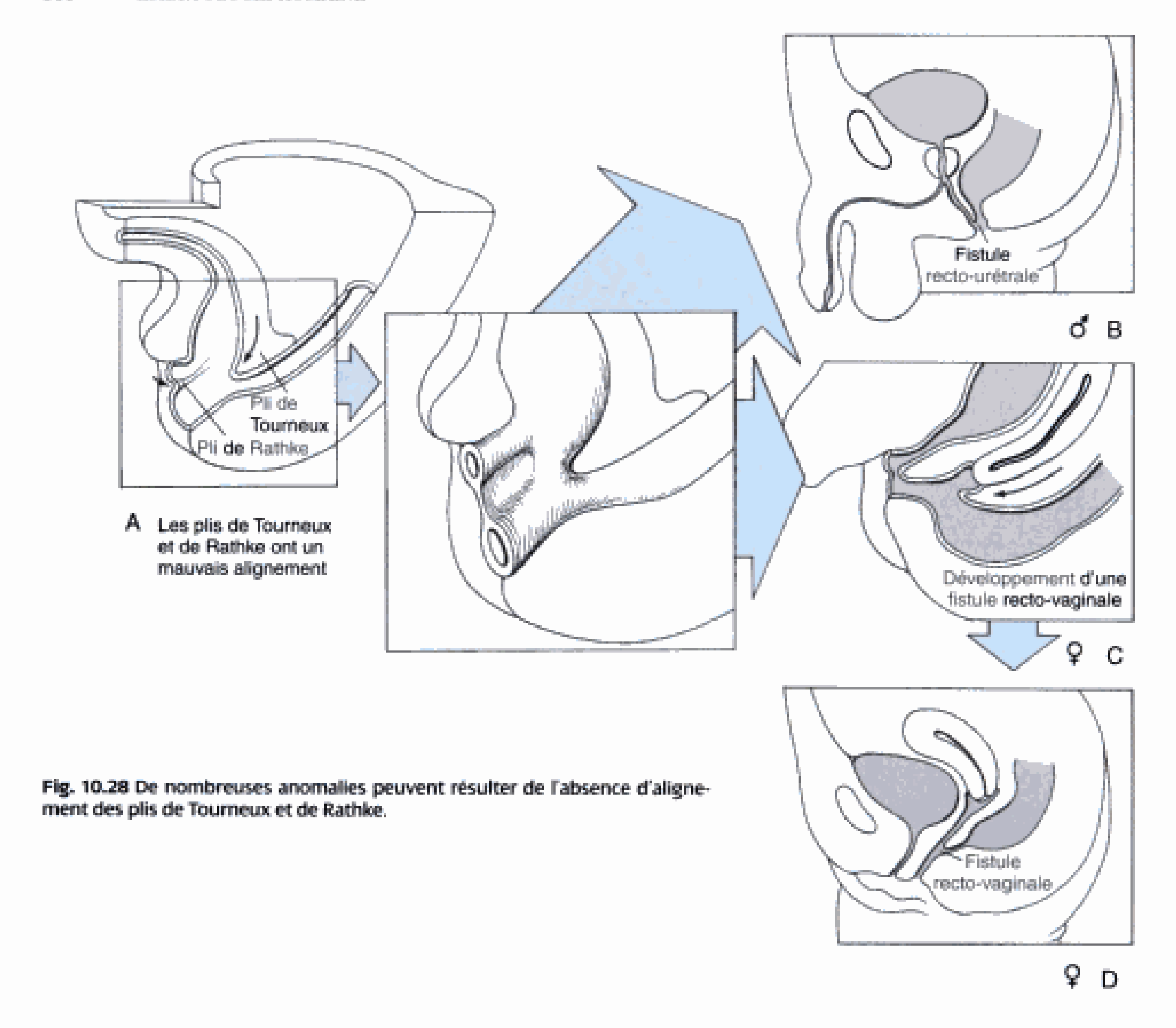


Fig. 10.28 De nombreuses anomalies peuvent résulter de l'absence d'alignement des plis de Tourneux et de Rathke.

Le pseudohermaphrodisme, dans lequel les organes génitaux d'un sexe accompagnent les gonades de l'autre sexe, est provoqué par des anomalies des hormones sexuelles. Dans le **pseudohermaphrodisme**, un individu, dont les gonades et les chromosomes sexuels indiquent un sexe, a des organes génitaux externes montrant au moins quelques caractéristiques de l'autre sexe. Les sujets génétiquement mâles (46, XY) avec des organes génitaux externes féminisants sont des **pseudohermaphrodites mâles** ; les génétiquement femelles (46, XX) avec des organes génitaux externes virilisants sont des **pseudohermaphrodites femelles**. Le pseudohermaphrodisme est toujours provoqué soit par des taux anormaux d'hormones sexuelles, soit par des troubles des récepteurs à ces hormones.

Chez les foetus génétiquement mâles, toute déficience dans l'action des androgènes favorisera le développement femelle autonome avec l'apparition d'un certain degré de féminisation des organes génitaux externes. Les structures affectées par la féminisation dépendent du type de stéroïdes sexuels mâles dont la fonction est inhibée. Comme indiqué dans la partie descriptive de ce chapitre, la différenciation mâle des organes génitaux externes, au cours de la période fœtale, dépend de la **dihydrotestostérone**, une hormone dérivée de la testostérone. Un blocage de cette seule hormone entraînera donc la féminisation des organes génitaux externes alors qu'une inhibition de la testostérone (et par conséquent de tous

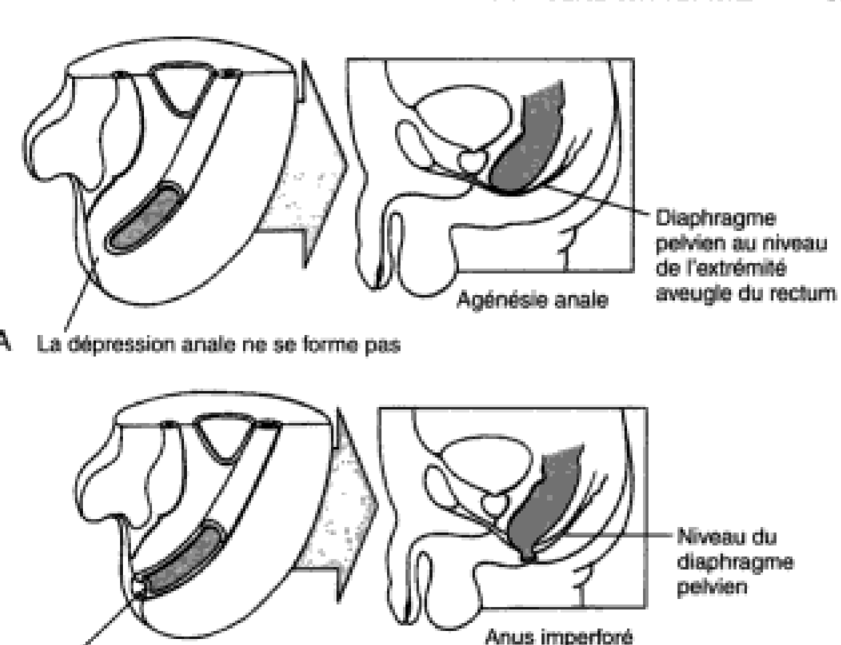


Fig. 10.29 *A*, Agénésie anale par absence de formation de la dépression anale. *B*, L'imperforation anale peut survenir dans les cas où une membrane anale anormalement épaisse ne se rompt pas.

les dérivés androgènes de celle-ci, y compris la dihydrotestostérone) affectera beaucoup de structures, y compris les conduits mésonéphriques et le cerveau. Etant donné que tous les pseudohermaphrodites mâles ont des testicules qui sécrètent de l'HAM, aucun d'entre eux ne possède des dérivés des conduits paramésonéphriques. Cependant, comme on l'a vu chez des individus XY avec mutations de *WT1*, des pseudohermaphrodites mâles, avec développement testiculaire anormal, peuvent garder des structures paramésonéphriques.

Le pseudohermaphrodisme mâle peut être caractérisé par une fusion incomplète des plis urétraux ou labio-scrotaux. Bien qu'il ne soit pas limité aux seuls individus avec pseudohermaphrodisme, la manifestation la plus commune du pseudohermaphrodisme mâle est l'**hypospadias**, état dans lequel l'urètre s'ouvre à la face ventrale du pénis. L'hypospadias survient à peu près dans 0,5 % de tous les garçons nés vivants. Dans les cas simples, une seule ouverture anormale est observée à la face inférieure du gland ou du corps du pénis (Fig. 10.30*A*, *B*). Dans les formes plus sévères, l'urètre pénien a plusieurs ouvertures ou il n'est pas fermé du tout. L'hypospadias du gland résulte probablement du développement défectueux de l'ectoderme distal du méat urétral alors que les ouvertures, sur le corps du pénis, représente des incapacités des plis urétraux à fusionner complètement.

Une situation plus complexe, l'**hypospadias péno-scrotal**, se produit lorsque les bourrelets labio-scrotaux aussi bien que les plis urétraux ne fusionnent pas (voir Fig. 10.30*C*, *D*). Si les plis labio-scrotaux ne s'unissent que partiellement, l'urètre s'ouvrira par un orifice situé entre la base du pénis et la racine du scrotum. Dans la forme la plus sévère, les plis labio-scrotaux ne fusionnent pas du tout et l'urètre s'ouvre dans le périnée, à l'arrière d'une dépression. Cet état s'accompagne habituellement d'un retard de la croissance du pénis de sorte que les organes génitaux externes ressemblent à ceux d'une fille à la naissance.

Le pseudohermaphrodisme mâle affectant les organes génitaux externes peut être provoqué par une déficience de la 5 α-réductase. L'enzyme 5 α-réductase transforme la testostérone en dihydrotestostérone, un dérivé androgène. Les mutations qui réduisent ou qui inhibent cet enzyme n'ont pas de conséquence dans le sexe féminin mais, dans le sexe masculin, l'absence de dihydrotestostérone donne un hypospadias péno-scrotal sévère et des organes génitaux externes féminins en apparence, à la naissance. Ces sujets ont des testicules normaux localisés soit dans les canaux inguinaux, soit dans les plis labio-scrotaux. Les testicules produisent de l'HAM et de la testostérone au moment approprié de sorte que les dérivés des conduits paramésonéphriques sont absents et les conduits mésonéphriques se différencient en conduits déférents.

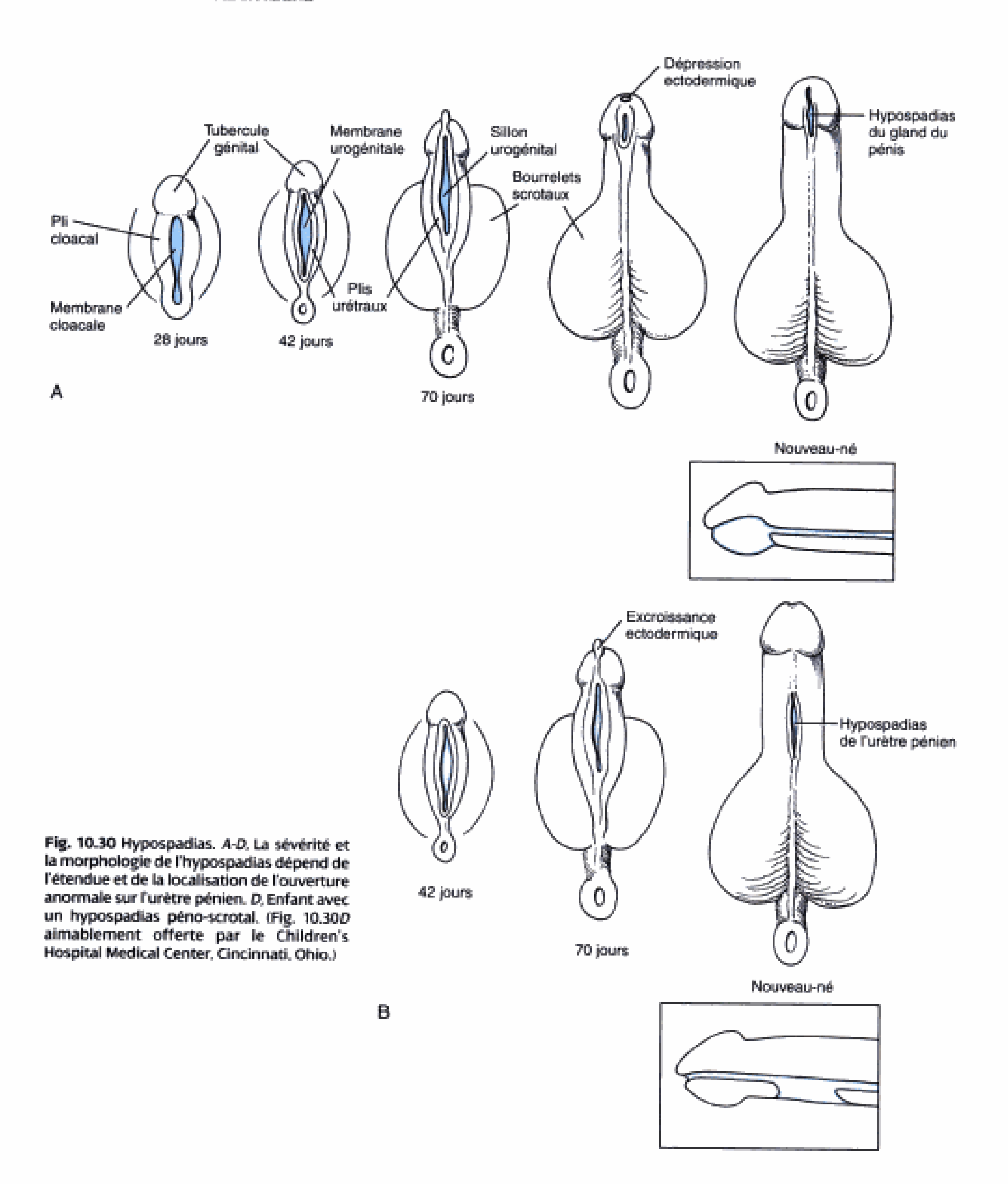
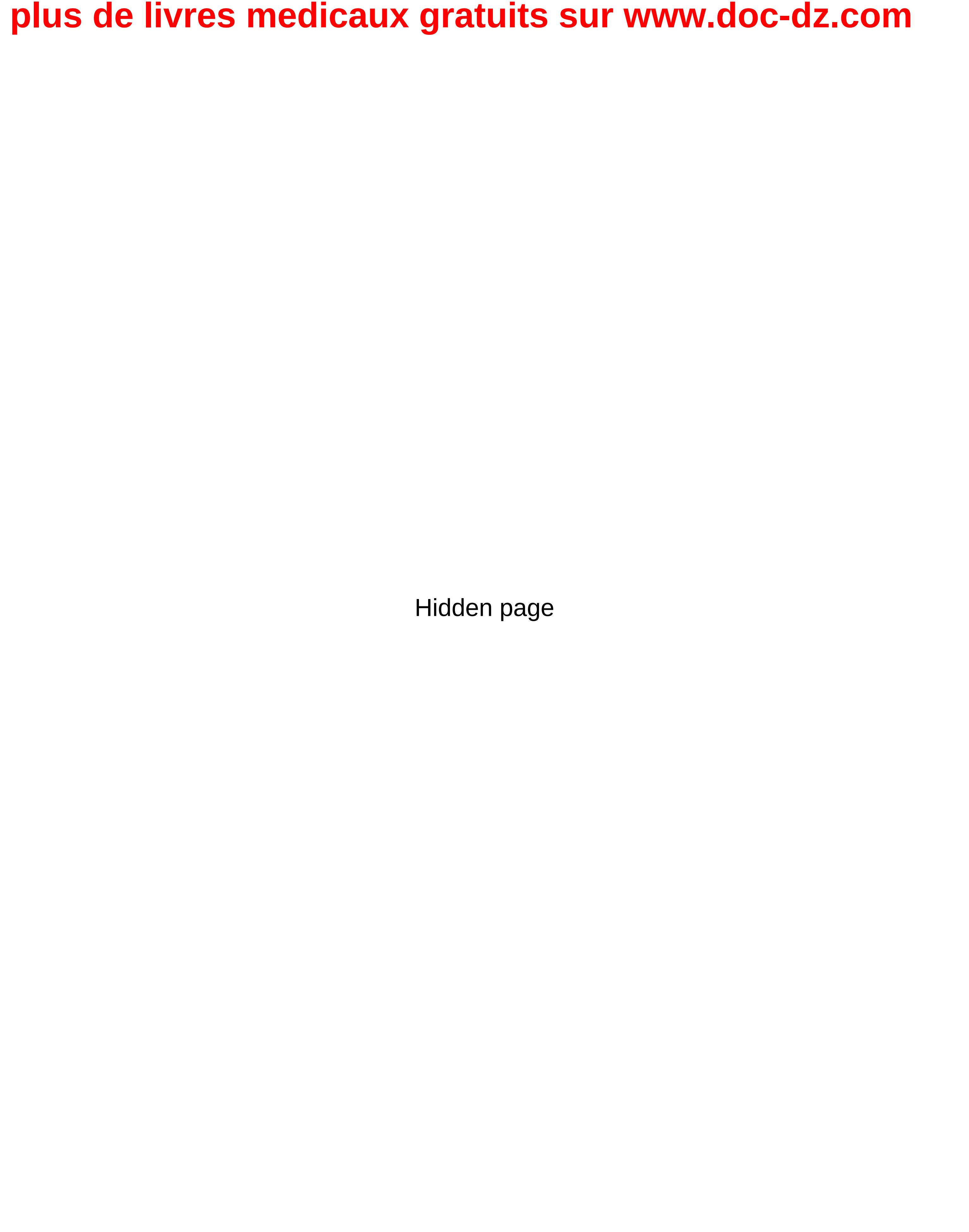


Fig. 10.30 Hypospadias. *A-D*, La sévérité et la morphologie de l'hypospadias dépend de l'étendue et de la localisation de l'ouverture anormale sur l'urètre pénien. *D*, Enfant avec un hypospadias péno-scrotal. (Fig. 10.30*D* aimablement offerte par le Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio.)



Hidden page

Chez les pseudohermaphrodites mâles de ce type, la montée secondaire de la testostérone à la puberté peut entraîner de profonds changements dans la différenciation des organes génitaux externes et la transformation des glandes accessoires en structures typiquement masculines. Les plis urétraux et les bourrelets labio-scrotaux peuvent fusionner complètement et le tubercule génital peut se différencier en pénis. De tels sujets peuvent être fertiles et avoir une descendance. Les taux normaux de testostérone pendant la vie fœtale et après la puberté sont suffisants pour assurer la différenciation mâle normale du cerveau et donc un comportement masculin.

Le pseudohermaphrodisme mâle est peut-être dû à une déficience en testostérone. Les mutations qui affectent les enzymes requis pour la synthèse de testostérone, comme la 20, 22-desmolase, la 17-hydroxylase, la 17, 20-desmolase stéroïde et la 17 ß-hydroxystéroïde déshydrogénase, peuvent être responsables d'une déficience ou de l'absence de testostérone. Le pseudohermaphrodisme qui en résulte affecte toutes les structures dépendantes des androgènes pour leur différenciation. Les conduits mésonéphriques ne se différencient pas ; les testicules ne descendent pas et les organes génitaux externes, aussi bien que le comportement, sont féminins. Du fait que la production de testostérone n'augmente pas à la puberté, la féminité ne s'inverse pas et l'individu peut continuer à ressembler à une femme normale. Cependant, étant donné que les testicules se développent et produisent de l'HAM, les conduits paramésonéphriques dégénèrent.

Dans le syndrome du testicule féminisant, les récepteurs aux androgènes sont anormaux. Si les récepteurs aux androgènes sont inactifs ou absents, le foetus mâle peut avoir des taux normaux ou élevés d'hormones stéroïdes mâles mais les cibles de celles-ci ne répondent pas et le développement se poursuit comme si les androgènes étaient absents. Cet état est appelé **syndrome du testicule féminisant**. Comme dans les cas du déficit primaire en testostérone, les testicules sont présents et l' HAM est produite de sorte que les conduits paramésonéphriques régressent bien qu'un vagin à extrémité aveugle puisse se former. Pour le reste, le développement est femelle.

Le pseudohermaphrodisme femelle est rare. Les pseudohermaphrodites femelles sont génétiquement femelles ; ils possèdent des ovaires mais leurs organes génitaux externes sont virilisés par l'exposition à des taux anormaux d'hormones mâles pendant la vie fœtale. Dans la plupart des cas, les androgènes virilisants sont produits par des glandes surrénales foetales hyperplasiques. Quelques cas sont apparemment dus à l'administration de composés progestiniques virilisants en vue d'éviter un avortement spontané. Quelle que soit la cause, les organes génitaux externes des pseudohermaphrodites femelles s'accompagnent d'une hypertrophie du clitoris et d'une fusion des plis urétraux et labio-scrotaux. Cependant, du fait que les testicules et l'HAM sont absents, les trompes utérines, l'utérus et le vagin se développent normalement.

Les vrais hermaphrodites ont du tissu testiculaire et du tissu ovarique. Les hermaphrodites vrais peuvent avoir des chromosomes mâles (46, XY), des chromosomes femelles (46, XX) ou des mosaïques (par exemple : 45, X / 46, XY ; 46, XX / 47, XXY ; 46, XX / 46, XY). Les cas de mosaïque sont faciles à expliquer. Chez ces individus, le tissu ovarique se développe à partir des cellules dépourvues de chromosome Y alors que le tissu testiculaire est issu des cellules qui le possèdent. Il est certain que les hermaphrodites avec un caryotype 46, XX peuvent également constituer des mosaïques avec quelques cellules effectivement mâles. Apparemment, dans certaines cellules de ces sujets, le chromosome X porte un fragment du bras court du chromosome Y dans lequel se trouve la région de la détermination du sexe. Ce fragment a été acquis par un crossing-over anormal, au début de la gastrulation.

Des hermaphrodites 46, XY sont plus difficiles à expliquer. La cause est peut-être une véritable mosaïque impliquant des cellules avec une mutation du chromosome Y ou des régions déterminant l'ovaire du chromosome X.

Les gonades des hermaphrodites vrais se présentent habituellement comme une marbrure composite, appelés **ovotestis**, contenant, à la fois, des tubes séminifères et des follicules. Parfois, occasionnellement, un individu possède un ovaire ou un ovotestis d'un côté et un testicule de l'autre. Une trompe utérine et une seule corne utérine peuvent se développer du côté où l'ovaire est situé. Peu de vrais hermaphrodites ont eu des ovulations ou ont conçu ; aucun n'a cependant mené un foetus à terme. Un conduit déférent se développe toujours en rapport avec un testicule. Celui-ci est généralement immature mais une spermatogenèse est parfois détectable. La plupart des hermaphrodites vrais sont répertoriés comme mâles étant donné qu'un pénis est généralement présent à la naissance.

L'absence du déclenchement de la puberté peut être consécutif à un hypogonadisme primaire ou secondaire. Lorsqu'un garçon ou une fille ne présente pas les changements développementaux associés à la puberté, la cause est généralement une déficience de la production des stéroïdes sexuels appropriés et qui sont normalement sécrétés par les gonades — soit la testostérone, dans le sexe masculin, soit les oestrogènes, dans le sexe féminin. Le pic pubertaire de la production des stéroïdes sexuels est stimulé par les taux accrus d'hor-

mones gonadotropes pituitaires. L'hypogonadisme peut donc être dû à une déficience soit des gonades elles-mêmes, soit de l'hypothalamus ou de l'hypophyse.

L'hypogonadisme primaire est dû à une déficience gonadique. Dans l'**hypogonadisme primaire**, l'hypothalamus et l'hypophyse sont normaux et produisent des taux élevés de gonadotrophines circulantes mais les gonades ne répondent pas par une production accrue de stéroïdes sexuels. La plupart des cas d'hypogonadisme primaire sont associés à une ou deux anomalies chromosomiques majeures même si quelques-uns ont une origine inconnue (idiopathique).

Dans le sexe masculin, l'hypogonadisme primaire est habituellement un constituant du **syndrome de Klinefelter** qui se rencontre environ une fois sur 500 garçons nés vivants. Ce syndrome est provoqué par une série d'anomalies du chromosome sexuel impliquant la présence d'un chromosome X surnuméraire (Ce chromosome est acquis par non-disjonction au cours de la gamétogenèse ou au début de la gastrulation.). Le caryotype le plus commun est 47, XXY. D'autres individus porteurs d'un syndrome de Klinefelter sont des mosaïques : il s'agit soit de cellules avec un caryotype mâle normal (46, XY) et de cellules avec un caryotype anormal (par exemple, 47, XXY ; 48, XXYY ; 45, X et 47, XXY) ou de mosaïques de cellules avec un caryotype femelle 46, XX et de cellules avec un caryotype anormal 47, XXY. Dans tous les cas, le trouble primaire correspond à l'incapacité des cellules de Leydig à produire des taux suffisants de stéroïdes mâles avec, comme conséquence, de petits testicules et une **azoospermie** (absence de spermatogenèse) ou une **oligospermie** (faible spermatogenèse). Beaucoup de ces sujets présentent également de la **gynécomastie** (développement des seins) et de l'**eunuchoïdisme** (membres allongés).

Chez les filles, l'hypogonadisme primaire est habituellement associé au **syndrome de Turner**. Celui-ci est moins fréquent que le syndrome de Klinefelter, ne survenant qu'une fois sur 5.000 filles nées vivantes. La cause en est un caryotype 45, X ou une mosaïque 45, X /46, XX. En plus du manque de maturation sexuelle normale à la puberté, le syndrome de Turner est caractérisé par une série de malformations comme la petite taille, le cou palmé, la coarctation de l'aorte et des kystes lymphatiques cervicaux (voir la section des applications cliniques du chapitre 8).

L'hypogonadisme secondaire est dû à des déficiences de l'hypothalamus et de l'adénohypophyse. Les sujets atteints d'**hypogonadisme secondaire** ont des taux faibles d'hormone gonadotrope et de stéroïdes sexuels. Le plus souvent, la cause est une sécrétion insuffisante de gonadotropin-releasing hormone (GnRH) par l'hypothalamus, comme dans le **syndrome de Kallmann** ou dans le syndrome des **eunuques mâles fertiles.** Une cause peu fréquente d'hypogonadisme secondaire chez le mâle a été reconnue comme due à une sécrétion, par l'adénohypophyse, d'une hormone lutéinisante biologiquement inactive. Une série de troubles hypogonadiques secondaires, chez les filles et chez les garçons, présentent un caractère héréditaire autosomique récessif.

Principes expérimentaux

Régulation moléculaire du développement urogénital

Régulation moléculaire du développement du rein

Le développement du rein est un modèle classique d'induction réciproque. Comme envisagé dans la section d'embryologie descriptive du présent chapitre, le bourgeon urétérique induit les **transformations épithéliales du mésenchyme** à l'origine de la formation des unités néphrétiques dans le blastème métanéphrogène et celui-ci induit à son tour la **ramification du bourgeon urétérique**. Des études classiques ont postulé les rôles de la **matrice extracellulaire** et des **facteurs diffusibles** dans ce processus de développement interactif. Par exemple, il est bien connu que plusieurs constituants de la matrice extracellulaire facilitent l'organisation épithéliale du mésenchyme métanéphrique. Des facteurs diffusibles essentiels et leurs récepteurs ont également été identifiés.

Des candidats facteurs inducteurs et des éléments régulateurs du développement du rein ont été identifiés par les techniques moléculaires. Comme pour les études d'embryogenèse et d'organogenèse des autres systèmes et envisagées dans les chapitres précédents, les techniques d'hybridation in situ, l'étude des perturbations induites par les oligonucléotides antisens

ainsi que les technologies transgéniques se sont avérées des plus utiles pour comprendre le développement du rein. Les chercheurs en sont uniquement au début de la compréhension des phénomènes dans ce domaine mais, déjà une image fascinante commence à émerger.

La *spécification initiale du blastème métanéphrogène* est indiquée, chez les souris, très tôt dans le développement par l'expression d'un gène d'un **facteur de transcription en doigt de zinc**, appelé *Wt1*. (Rappel de la section des applications cliniques présentées ci-dessus où la mutation de la forme humaine de ce gène entraîne des anomalies du développement génito-urinaire et l'apparition du néphroblastome ou tumeur de Wilms). *Wt1* est exprimé dans le mésoderme métanéphrogène avant la formation du bourgeon urétérique et, par conséquent, son expression ne requiert pas les signaux inducteurs de ce bourgeon. D'autre part, *l'expression de Wt1 dans le blastème métanéphrogène est nécessaire à la ramification du bourgeon urétérique*, parce que la différenciation du métanéphros est perturbée et ce dernier ne naît pas du conduit mésonéphrique chez les souris homozygotes avec knock-out de l'allèle *Wt1*.

La *croissance et la ramification du bourgeon urétérique* dépendent de signaux émis par le mésenchyme métanéphrique. Le facteur neurotrope dérivé de la glie *(GDNF)* développé par ce mésenchyme interagit avec le récepteur *c-ret* tyrosine kinase sur le bourgeon urétérique pour former un important constituant de ce processus de signalement. Les souris mutantes homozygotes pour le ligand *GDNF* ou pour son récepteur *c-ret* souffrent d'**agénésie rénale** ou de **dysgénésie rénale** sévère, par suite d'une défaillance de la morphogenèse de la ramification du bourgeon urétérique. Ce processus semble également se trouver sous l'influence inhibitrice de BMP4, un membre de la famille du TGF-β. Les souris mutantes hétérozygotes *BMP4* présentent une variété d'anomalies, notamment des uretères bifides, indiquant que BMP4 intervient normalement pour limiter la ramification du bourgeon urétérique.

L'*induction du mésenchyme métanéphrique* par le bourgeon urétérique résulte du recrutement de celui-ci dans la formation des unités excrétrices du rein. L'induction et la morphogenèse sont des parties d'un processus par étapes qui nécessite également de faire appel à l'apoptose. Il a été montré, récemment, que le facteur 2 de croissance du fibroblaste (Fgf-2) prévient l'apoptose du mésenchyme. L'événement inducteur initial fait toujours l'objet de discussions mais il semble qu'un contact cellulaire soit nécessaire. Une fois que le mésenchyme induit se condense autour des pointes du bourgeon urétérique, *Wnt4* est nécessaire pour achever la transition épithéliale du mésenchyme. Chez les souris mutantes *Wnt4*, les tubes épithéliaux ne se forment pas dans le rein en développement. La croissance et la ramification du bourgeon urétérique se poursuit, sans formation de néphrons. Un membre de la famille des cytokines IL6, facteur d'inhibition de la leucémie (LIF), est également une partie du processus qui induit la transformation du mésenchyme. Lorsqu'il est ajouté à du mésenchyme isolé et dormant mais qui a déjà exprimé *Wnt4*, des structures épithéliales se développent.

La différenciation des stades tardifs du néphron est peu connue. Mais, il n'est pas inutile de noter que des changements intéressants se produisent dans l'expression de nombreux gènes régulateurs, comme *Mox-1*, *N-myc*, *Mfh-1*, *Lfb-1*, *Lfb-3*, *Pax-2*, *Hoxc-9*, *c-myc* et *Wt1*. Il est également intéressant de noter que les gènes de la cadhérine sont exprimés segmentairement dans l'épithélium précoce, au cours de la formation du néphron. Ces gènes encodent des molécules d'adhésion, calcium dépendantes, qui contrôlent l'adhérence des cellules ayant les mêmes caractères et pourraient jouer un rôle dans la segmentation du néphron.

Un seul gène peut intervenir dans le développement de plusieurs organes et plusieurs niveaux génétiques peuvent intervenir dans la formation d'un seul organe. Le gène *Hoxa 11*, par exemple, intervient dans le développement du rein et des membres. L'inactivation ciblée de ce gène, chez les souris, avec le gène *Hoxd 11*, fonctionnant de manière redondante, s'accompagne de malformations des membres aussi bien que de reins sévèrement hypoplasiques, avec réduction importante du nombre de néphrons.

Le gène du facteur de transcription *Pax-2* fournit un exemple de ceux dont les fonctions interviennent à plus d'un niveau dans le développement du rein. Ce gène est normalement exprimé pour la première fois dans le conduit mésonéphrique (également dit de Wolff) puis, dans le bourgeon urétérique. Les souris dépourvues d'un *Pax-2* fonctionnel n'ont pas de reins ni de tractus génital. Chez les mutants, les conduits de Wolff perdent l'expression de *c-ret*, ne s'étendent pas, comme normalement, jusqu'au cloaque et dégénèrent sans former de bourgeons urétériques. En outre, toutefois, le gène *Pax-2* est exprimé normalement par le mésenchyme métanéphrique après induction par le bourgeon urétérique. Là, il joue probablement un rôle dans la condensation et la conversion épithéliale du mésenchyme métanéphrique au cours de la formation des néphrons.

Le facteur de croissance insulin-like 2 n'est probablement pas un morphogène mais est requis pour la croissance du rein. La famille du facteur de croissance insulin-like (IGF) joue un rôle dans la croissance

du rein aussi bien que dans celle des autres organes étant donné que la taille du rein est réduite chez les souris naines et dépourvues des produits des gènes *IGF-2* ou *IGF-1*. En outre, le knock-out du gène *IGF-1* et de celui qui encode son récepteur donne également des reins petits à structure histologique normale.

Détermination du sexe et différenciation sexuelle

Les organismes vivants ont développé une variété de mécanismes primaires pour la détermination du sexe. Chez les crocodiles, par exemple, le sexe de la descendance est déterminé par la température des œufs incubés alors que chez les pucerons des arbres fruitiers, il est déterminé par le rapport entre les chromosomes X et les autosomes.

Chez l'homme, le chromosome Y stimule le développement du testicule

Bien qu'il soit connu depuis 1921 que l'homme a des chromosomes sexuels X et Y et que la femme a deux X, les rôles de ces chromosomes dans la détermination du sexe n'a pas été comprise avant 1959 (Fig. 10.31). On ne savait pas si la féminité était due à la *présence* de deux chromosomes X ou à l'*absence* du minuscule chromosome Y et, inversement, si la masculinité tenait à la présence d'un chromosome Y ou à celle d'un *seul* chromosome X.

La réponse à ces questions fut fournie en 1959 par l'examen de deux individus porteurs d'anomalies chromosomiques : l'un, de sexe féminin, porteur d'un syndrome de Turner, avait un caryotype 45, X, et l'autre, de sexe masculin, avec un syndrome de Klinefelter, avait un caryotype 47, XXY (voir la section des applications cliniques de ce chapitre à propos de ces syndromes). Apparemment, la *présence* du chromosome Y déterminait la masculinité et son *absence*, la féminité. En 1966, l'analyse de nombreuses aberrations structurales des chromosomes Y chez l'homme a abouti à la conclusion que l'information nécessaire pour initier le développement d'un testicule (et donc du sexe mâle) était portée par le bras court du chromosome Y.

L'identification du testis-determining factor a pris environ 25 ans. L'identification du testis-determining factor (TDF), la protéine encodée dans la région de même nom sur le chromosome Y, était insaisissable. Deux facteurs, qui pouvaient corres-

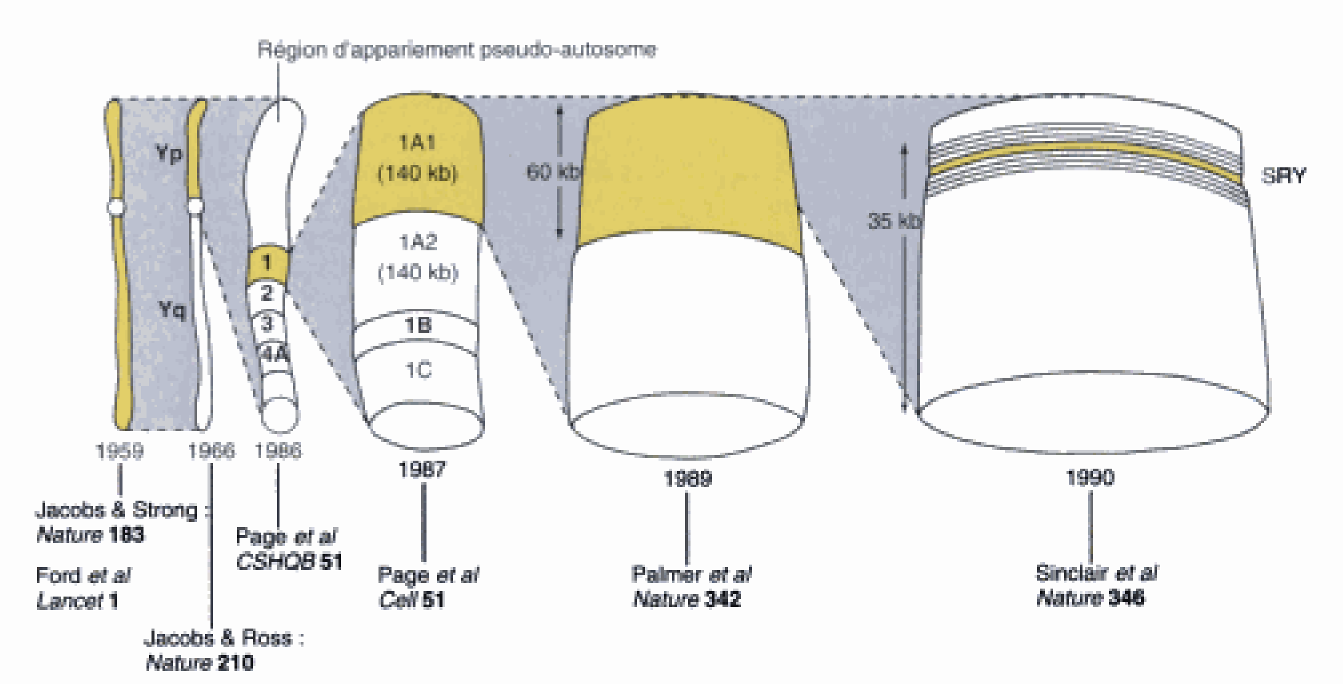


Fig. 10.31 Une histoire longue de 31 ans, celle de la région déterminant le sexe du chromosome Y. (Modifié d'après McLaren A. 1990. What makes a man a man ? Nature 346 :216.)

pondre à cette substance, ont été étudiés et rejetés. L'un d'eux, qui semblait conforme à tous les critères requis, était l'antigène spécifique mâle histocompatible H-Y. En 1984, toutefois, il a été démontré que des souris n'avaient pas cet antigène tout en ayant néanmoins des testicules.

Des progrès enthousiasmants ont accompagné la découverte des mâles XX et des femelles XY. Vers le milieu des années 1980, un retour à la stratégie qui avait, à l'origine, identifié le rôle du chromosome Y dans la détermination du sexe a mené à de nouvelles découvertes passionnantes. Il y a eu, tout d'abord, l'examen de l'ADN des hommes dont le caryotype était 46, XX. Il est apparu que le génome de ces individus contenait une très petite quantité d'ADN du chromosome Y qui avait subi une translocation sur le chromosome X. L'analyse de cet ADN à l'aide de sondes spécifiques mâles et femelles, a restreint l'endroit déterminant le sexe du chromosome Y à la région 1, un segment relativement petit du bras court. Dans cette région, le gène *SRY* (région déterminant le sexe du chromosome Y) a été trouvé. Il encode une protéine, facteur de transcription, dans une boîte HMG s'unissant à l'ADN.

Le rôle de SRY dans la détermination du sexe de l'homme est supportée par des études chez les souris. En accord avec l'idée que *SRY* initie la cascade génétique qui initie le développement mâle, il y a le fait qu'un locus comparable *(Sry)* est activé chez les souris et exprimé dans la crête génitale 11.5 jours après le coït, juste avant le début du développement des testicules. En outre, lorsque l'ADN d'une souris femelle XY est analysé avec des sondes à ADN pour *Sry*, il apparaît qu'une partie de ce locus a subi une délétion.

D'une manière très importante, il a été démontré que l'insertion de *Sry* dans un chromosome X d'une souris génétiquement femelle convertit celle-ci en un phénotype mâle (voir la section des principes expérimentaux du Ch. 1). De telles souris transgéniques produites en utilisant un fragment de 14 kilobases, contenant le locus *Sry*, présentent des testicules, des conduits déférents et l'absence du tractus génital femelle. Bien que ces souris soient stériles et que leurs testicules étaient considérablement plus petits que ceux des souris XY, cette observation indique que *Sry* seul peut initier la cascade typique du développement mâle avec synthèse de l'hormone antimüllérienne par les cellules de Sertoli suivie par la production de testostérone par les cellules de Leydig.

Il y a toujours beaucoup à apprendre à propos du programme génétique du développement des gonades. Mais, des pièces intéressantes du puzzle commencent à se mettre en place. En plus de *SRY*, plusieurs autres gènes, qui sont nécessaires au développement normal des gonades, ont été identifiés. Des souris avec une mutation du gène *Lim-1*, par exemple, n'ont pas de tête, pas de reins ni de gonades. Ce gène d'un facteur de transcription, qui encode une protéine dans le domaine Lim et un homéodomaine, occupe de toute évidence une position haute dans la hiérarchie génétique du développement de ces structures bien que les cibles situées en aval restent à identifier. Cependant, pour quelques gènes importants dans la gonadogenèse, une cascade génétique commence à se mettre en place, comme le montre la figure 10.32.

WT1 est exprimé en amont de SRY et est nécessaire au développement sexuel mâle et femelle

Comme discuté plus haut, les hommes hétérozygotes pour la mutation de ***WT1*** montrent des anomalies du système génital en plus des malformations des reins et d'une tumeur de Wilms. Chez les sujets génétiquement mâles, il s'agit d'hypospadias et de cryptorchidie ; chez les sujets femelles, les gonades peuvent êtres réduites à des cordons de mésenchyme indifférencié. Dans les allèles nuls (knock-out homozygote) de *Wt1*, chez les souris, l'épaississement normal des crêtes génitales ne se produit pas, bien que les cellules germinales primordiales ne soient pas empêchées d'entrer dans le territoire présomptif du tissu gonadique. *WT1* est exprimé dans les crêtes génitales au cours du stade précoce, ambisexué, du développement gonadique chez les embryons humains et de souris, avant l'expression de *SRY*. Il a, dès lors, été suggéré que son gène produit un facteur de transcription en doigt de zinc qui induit, directement ou indirectement, l'expression de *SRY*.

L'expression du facteur-1 stéroïdogénique est également nécessaire au développement bipotentiel de la gonade

Le **facteur-1 stéroïdogénique (SF-1)** est un récepteur nucléaire orphelin dont les fonctions les mieux connues sont de promouvoir les éléments qui contrôlent l'expression des **enzymes hydroxylases des stéroïdes** ; ces enzymes catalysent de nombreuses étapes de la conversion du cholestérol en testostérone.



Hidden page



Hidden page

LECTURES CONSEILLÉES

Embryologie descriptive

Buehr M, Gu S, McLaren A. 1993. Mesonephric contribution to testis differentiation in the fetal mouse. Developemnt 117 : 273

Byskov AG. 1986. Differentiation of mammalian embryonic gonad. Physiol Rev 66 : 71

Cate RL, Mattaliano RJ, Hession C, et al. 1986. Isolation of the bovine and human genes for Müllerian inhibiting substance and expression of the human gene in animal cells. Cell 45 : 685

Cunha GR. 1985. Mesenchymal-epithelial interactions during androgen-induced development of the prostate. p. 15. *In* Lash JW, Saxén L (eds) Developmental Mechanisms : Normal and Abnormal. Alan R Liss, New York

Ekblom P, Sariola H, Karkinen-Jaaskelainen M, Saxén L. 1982. The origin of the glomerular endothelium. Cell Differ 11 : 35

Fine H. 1982. The development of the lobes of the metanephros and fetal kidney. Acta Anat 113 : 93

Grobstein C. 1955. Inductive interaction in the development of the mouse metanephros. J Exp Zool 130 : 319

Huston JM, Beasely SW. 1988. Embryological controversies in testicular descent. Semin Urol 6 : 68

Jost A, Magre S. 1988. Control mechanisms of testicular differentiation. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 322 : 55

Kluth D, Lambrecht W, and Reich P. 1988. Pathogenesis of hypospadias-more questions than answers. J Pediatr Surg 23 : 1095

Marshall FF. 1978. Embryology of the lower genitourinary tract. Urol Clin North Am 5 : 3

McLaren A. 1988. Somatic and germ-cell sex in mammals. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 322 : 3

McLaren A. 1990. What makes a man a man ? Nature 346 : 216

Merchant-Larios H, Moreno-Mendoza N, Buehr M. 1993. The role of the mesonephros in cell differentiation and morphogenesis of the mouse fetal testis. Int J Dev Biol 37 : 407

O'Rahilly R. 1977. The development of the vagina in the human. Birth Defects Orig Artic Ser 13 : 123

O'Rahilly R. 1977. Prenatal human development. p. 35. *In* Wynn RM (ed) : Biology of the Uterus. Plenum Press, New York

O'Rahilly R. 1983. The timing and sequence of events in the development of the human reproductive system during the embryonic period proper. Acta Embryol 166 : 247

Potter EL. 1972. Normal and Abnormal Development of the Kidney. Year Book Medical Publishers, Chicago

Sariola H, Holm K, Henke-Fahle S. 1988. Early innervation of the metanephric kidney. Development 104 : 589

Satoh M. 1991. Histogenesis and organogenesis of the gonad in human embryos. J Anat 177 : 85

Saxen L, Sariola H, Lehtonen E. 1986. Sequential cell and tissue interactions governing organogenesis of the kidney. Anat Embryol 175 : 1

Spaulding MH. 1921. The development of the external genitalia in the human embryo. Contrib Embryol Carnegie Inst 13 : 67

Stephens FD. 1988. Embryology of the cloaca and embryogenesis of anorectal malformations. Birth Defects Orig Artic Ser 24 : 177

Wensing CGJ. 1988. The embryology of testicular descent. Horm Res 30 : 144

Williams HG. 1983. Regulatory features of seminal vesicle development and function. Curr Top Cell Regul 22 : 201

Applications cliniques

Bain J. 1986. Hypogonadal states in the male. Compr Ther 12 : 39

Berry AC, Chantler C. 1986. Urogenital malformations and disease. Br Med Bull 42 : 181

Burgoyne PS, Buehr M, Koopman P, Rossant J. 1988. Cell autonomous action of the testis-determining gene : Sertoli cells are exclusively XY in XX-XY chimeric mouse testes. Development 102 : 443

Churchill BM, Abara EO, McLorie GA. 1987. Ureteral duplication ectopy, and ureteroceles. Manag Princ Pediatr Urol 34 : 1273

de la Chapelle A. 1986. Genetic molecular studies on 46,XX and 45,X males. Cold Spring Harbor Symp Quant Biol 51 : 249

deVries PA. 1984. The surgery of anorectal anomalies : its evolution, with evaluations of procedures. p. 1. *In* Ravitch MM (ed) : Current Problems in Surgery. Year Book Medical Publishers, Chicago

Dey BR, Sukhatme VP, Roberts AB, et al. 1994. Repression of the transforming growth factor-β 1 gene by the Wilms'tumor suppressor gene product. Mol Endocrinol 8 : 595

DiGeorge AM. 1983. Disorders of the gonads. p. 1494. *In* Nelson W, Behrman RE, Vaughan VC III (eds) : Nelson Textbook of Pediatrics. WB Saunders, Philadelphia

Drechsler M, Meijers-Heijboer EJ, Schneider S, et al. 1994. Molecular analysis of aniridia patients for deletions involving the Wilms'tumor gene. Human Genet 94 : 331

Drummond IA, Madden SL, Rohwer-Nutter P, et al. 1992. Repression of the insulinlike growth factor II gene by the Wilms tumor suppressor WT1. Science 257 : 674

Haber DA, Sohn RL, Buckler AJ, et al. 1991. Alternative splicing and genomic struture of the Wilms'tumor gene *WT1*. Proc Natl Acad Sci USA 88 : 9618

Hastie ND. 1992. Dominant negative mutations in Wilms'tumor (*WT1*) gene cause Denys-Drash syndrome — proof that a tumor-suppressor gene



Haqq CM, King CY, Donahoe PK, Weiss MA. 1993. SRY recognizes conserved DNA sites in sex- specific promoters. Proc Natl Acad Sci USA 90 : 1097

Haqq CM, King CY, Ukiyama E, et al. 1994. Molecular basis of mammalian sexual determination : activation of Müllerian inhibiting substance gene expression by SRY. Science 266 : 1994

Ingraham HA, Lala DS, Ikeda Y, et al. 1994. The nuclear receptor steroidogenic factor 1 acts at multiple levels of the reproductive axis. Genes Dev 8 : 2302

Jacobs PA, Ross A. 1966. Structural analyses of the Y chromosome in man. Nature 210 : 352

Jacobs PA, Strong JA. 1959. A case of human intersexuality having a possible XXY sex determining mechanism. Nature 183 : 302

Koopman P, Gubbay J, Vivian N et al. 1991. Male development of chromosomally female mice transgenic for Sry. Nature 351 : 117

Korach K. 1994. Insights from the study of animals lacking functional estrogen receptor. Science 266 : 1524

Kreidberg JA, Sariola H, Loring JM, et al. 1993. WT-1 is required for early kidney development. Cell 74 : 679

Lala DS, Ikeda Y, Luo X, et al. 1995. A cell-specific nuclear receptor regulates the steroid hydrolases. Steroids 60 : 10

Lovell-Badge R, Hacker A. 1995. The molecular genetics of Sry and its role in mammalian sex determination. Phil Trans R Soc B Biol Sci 350 : 205

McElreavey K, Barbaux S, Ion A, Fellous M. 1995. The genetic basis of murine and human sex determination : a review. Heredity 75 : 599

McElreavey K, Vilain E, Abbas N, et al. 1993. A regulatory cascade hypothesis for mammalian sex determination : SRY represses a negative regulator of male development. Proc Natl Acad Sci USA 90 : 3368

McLaren A. 1990. What makes a man a man ? Nature 346 : 216

McLaren A. 1991. The making of male mice. Nature 351 : 96

McLaren A, Simpson E, Tomonari K, et al. 1984. Male sexual differentiation in mice lacking H-Y antigen. Nature 312 : 552

Mittwoch U. 1992. Sex determination and sex reversal : genotype, phenotype, dogmas and semantics. Hum Genet 89 : 467

Müller U. 1987. Mapping of testis-determining locus on Yp by the molecular analysis of XX males and XY females. Development 101 : 52

Mundlos S, Pelletier J, Darveau A, et al. 1993. Nuclear localization of the protein encoded by the Wilms'tumor gene *WT1* in embryonic and adult tissues. Development 119 : 1329

Nomura M, Bartsch S, Nawata H, et al. 1995. An E box element is required for the expression of the *ad4bp* gene, a mammalian homolog of *ftz-fl* gene, which is essential for adrenal and gonadal development. J Biol Chem 270 : 7453

Page DC, Fisher EMC, McGillivray B, Brown LG. 1990. Additional deletion in sex-determining region of human Y chromosome resolves paradox of X,t(Y,22) female. Nature 346 : 279

Page DC, Mosher R, Simpson EM, et al. 1987. The sex-determining region of the Y chromosome encodes a finger protein. Cell 51 : 1091

Patterson LT, Dressler GR. 1994. The regulation of kidney development : new insights from an old model. Curr Opin Genet Dev 4 : 696

Perantoni AO, Dove LF, Karanova I. 1995. Basic fibroblast growth factor can mediate the early inductive events in renal development. Proc Natl Acad Sci USA 92 : 4696

Pontiggia A, Whitfield S, Goodfellow PN, et al. 1995. Evolutionary conservation in the DNA-binding and e-binding properties of HMG-boxes from SRY proteins of primates. Gene 154 : 277

Pritchard-Jones K, Fleming S, Davidson D, et al. 1990. The candidate Wilms'tumor gene is involved in genitourinary development. Nature 346 : 194

Richards JS, Fitzpatrick SL, Clemens JW, et al. 1995. Ovarian cell differentiation : a cascade of multiple hormones, cellular signals, and regulated genes. Recent Prog Horm Res 50 : 223

Rimini R, Pontiggia A, Spada F, et al. 1995. Interaction of normal and mutant Sry proteins with DNA. Philos Trans R Soc B Biol Sci 350 : 215

Roberts L. 1988. Zeroing in on the sex switch. Science 239 : 21

Ryner LC, Swain A. 1995. Sex in the '90s. Cell 81 : 483

Saxen L, Karkinen-Jaaskelainen M, Lehtonen E, et al. 1976. Inductive tissue interactions. p. 331. *In* Poste G, Nicholson GL (eds) : The Cell Surface in Animal Embryogeneis and Development. Elsevier/North Holland, Amsterdam

Saxen L, Lehtonen E. 1987. Embryonic kidney in organ culture. Differentiation 36 : 2

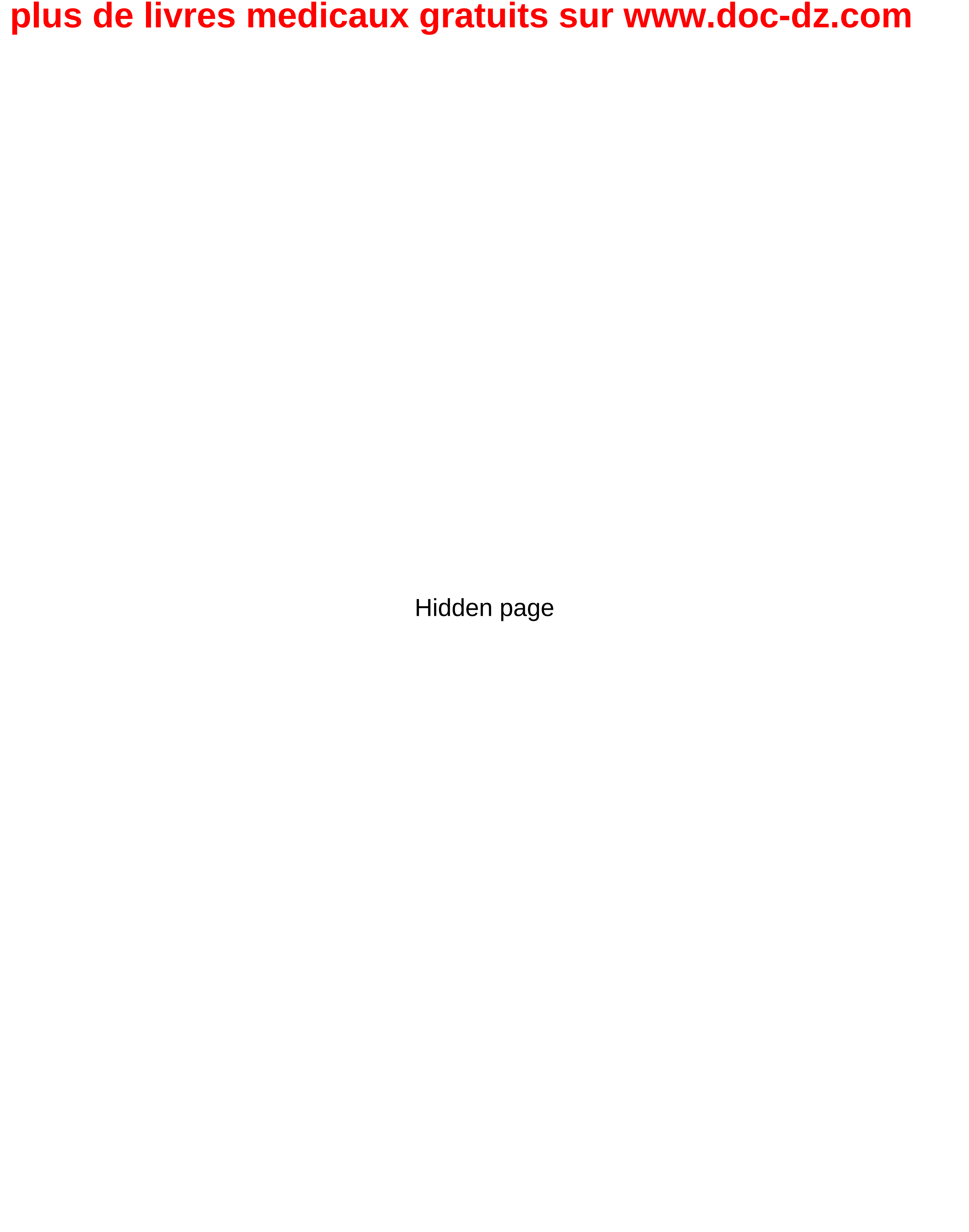
Schuchardt A, D'Agati V, Larsson-Blomberg L, et al. 1994. Defects in the kidney and enteric nervous system of mice lacking tyrosine kinase receptor Ret. Nature 367 : 380

Shen W-H, Moore CDD, Ikeda Y, et al. 1994. Nuclear receptor steroidogenic factor 1 regulates the Müllerian inhibiting substance gene : a link to the sex determination cascade. Cell 77 : 651

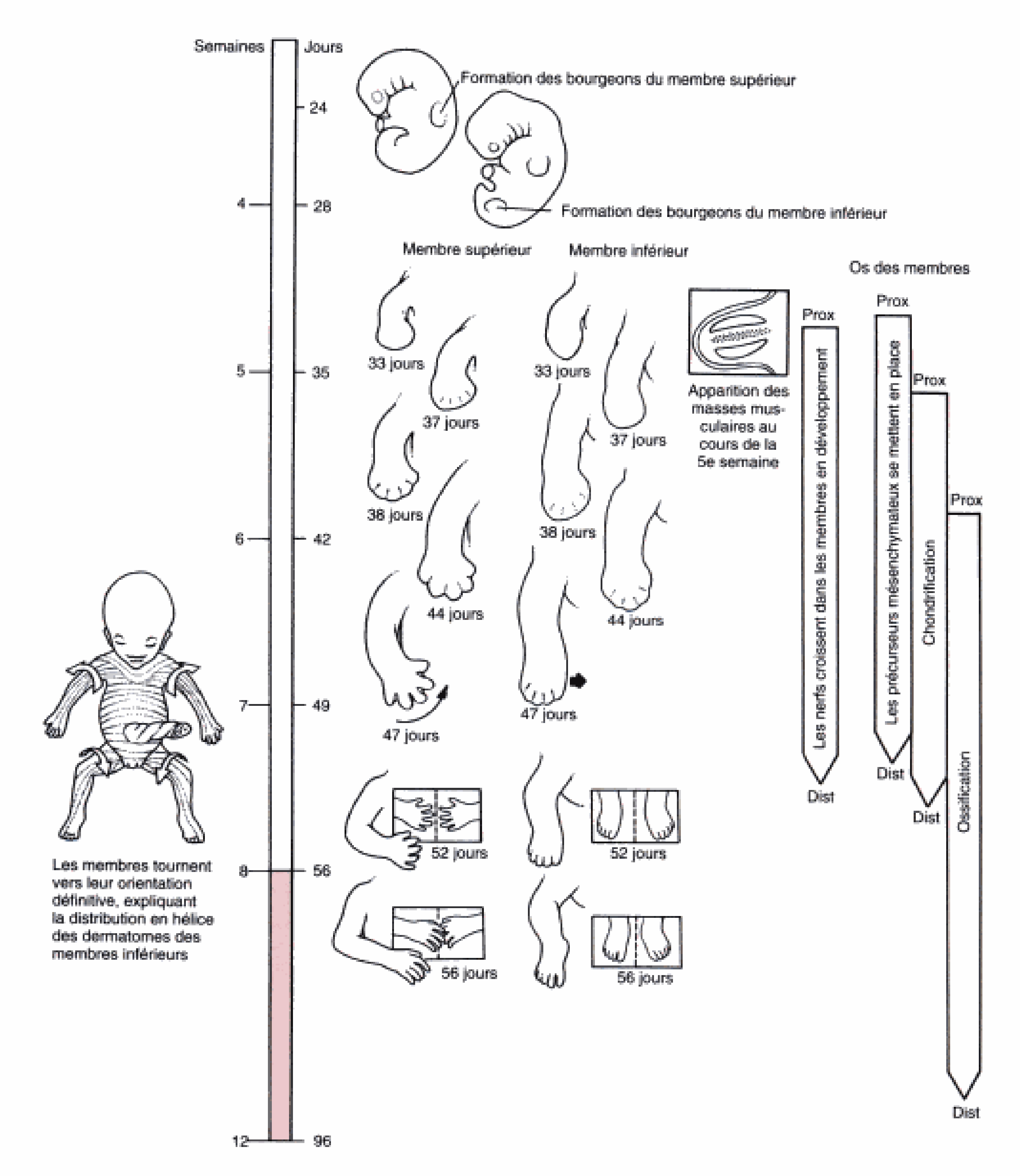
Sinclaire AH, Berta P, Palmer MS et al. 1990. A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. Nature 346 : 240

Tommerup N, Schempp W, Meinecke P, et al. 1993. Assignment of an autosomal sex reversal locus (*SRA1*) and camptomelic dysplasia (*CMPD1*) to 17q24.3-q25.1 Nature Genet 4 : 170





Hidden page



Échelle temps. Développement des membres.

Hidden page



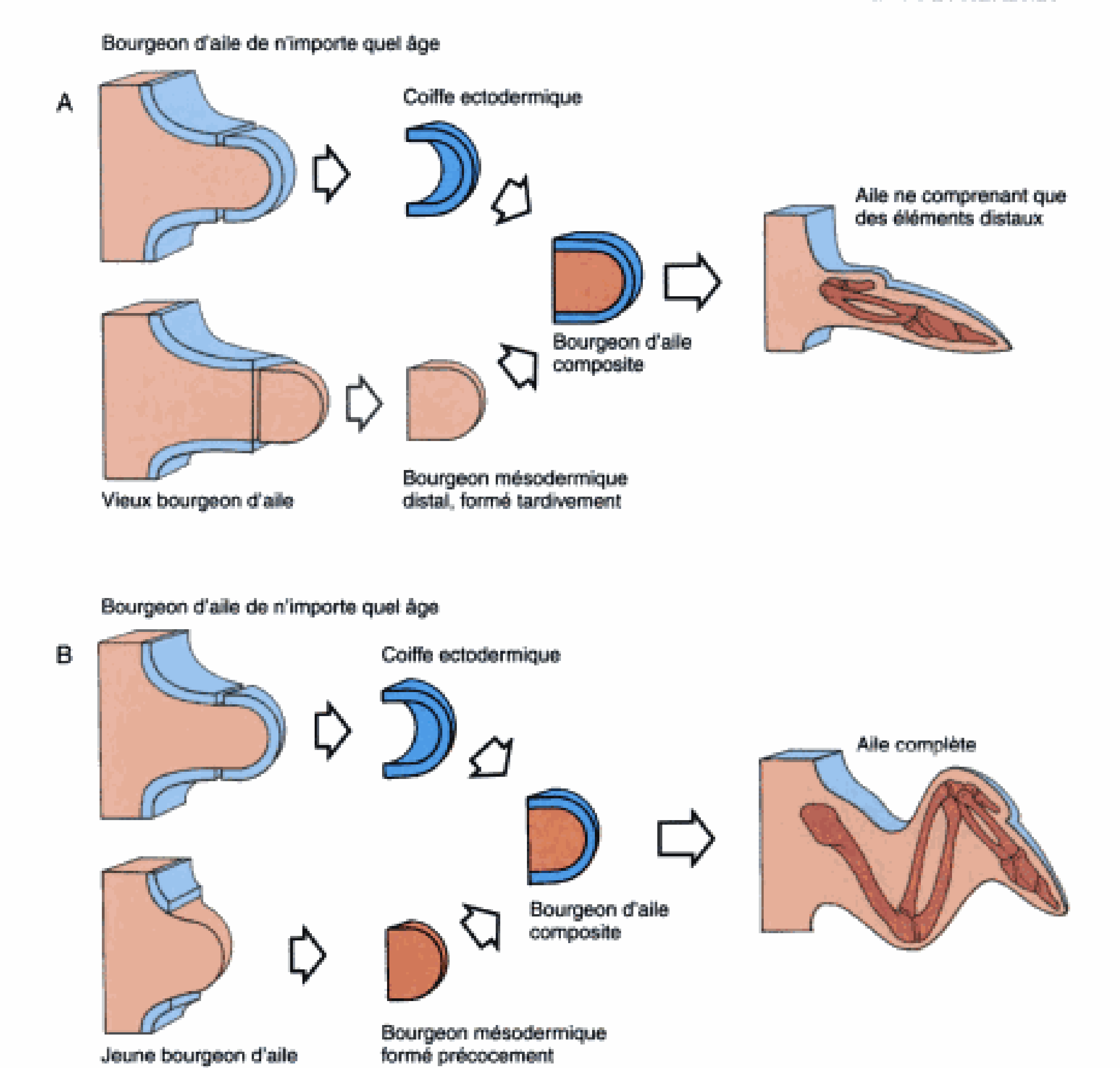


Fig. 11.2 Expérience, sur des embryons de poulet, montrant les rôles de la coiffe apicale ectodermique et de l'axe mésodermique du bourgeon de membre en développement. *A*, Si une coiffe ectodermique de n'importe quel âge (même très jeune) est associée à l'extrémité distale d'un axe mésenchymateux ancien, le bourgeon hybride ne donnera que des éléments distaux du membre. *B*, Si une coiffe ectodermique d'un bourgeon de n'importe quel âge (même très jeune) est combinée avec l'axe mésodermique complet d'un jeune bourgeon de membre, l'hybride formera un membre entier. (Modifié d'après Rubin L, Saunders TW. 1972. Ectodermal-mesodermal interactions in the growth of the limb buds in the chick embryo : Constancy and temporal limits of the ectodermal induction. Dev Biol 28 : 94.)

Jour 37. Au niveau du membre supérieur, la palette de la main présente une **région carpienne**, centrale, entourée d'un bourrelet épais et crescentiforme, la **plaque digitale**, à l'origine des doigts. Dans le membre inférieur, il est possible de séparer la **cuisse**, la **jambe** et le **pied**.

Jour 38. Les **rayons des doigts** (plus généralement les **rayons digitaux**) sont visibles à la manière d'épaississements radiaires de la plaque digitale du membre supérieur. Les bouts des rayons digitaux se projettent modérément, en donnant à la plaque digitale un bord crénelé. Un processus de mort cellulaire programmée sculpte progressivement les rayons digitaux à partir de la plaque digitale pour former les doigts et les orteils. Ce processus prend place dans des

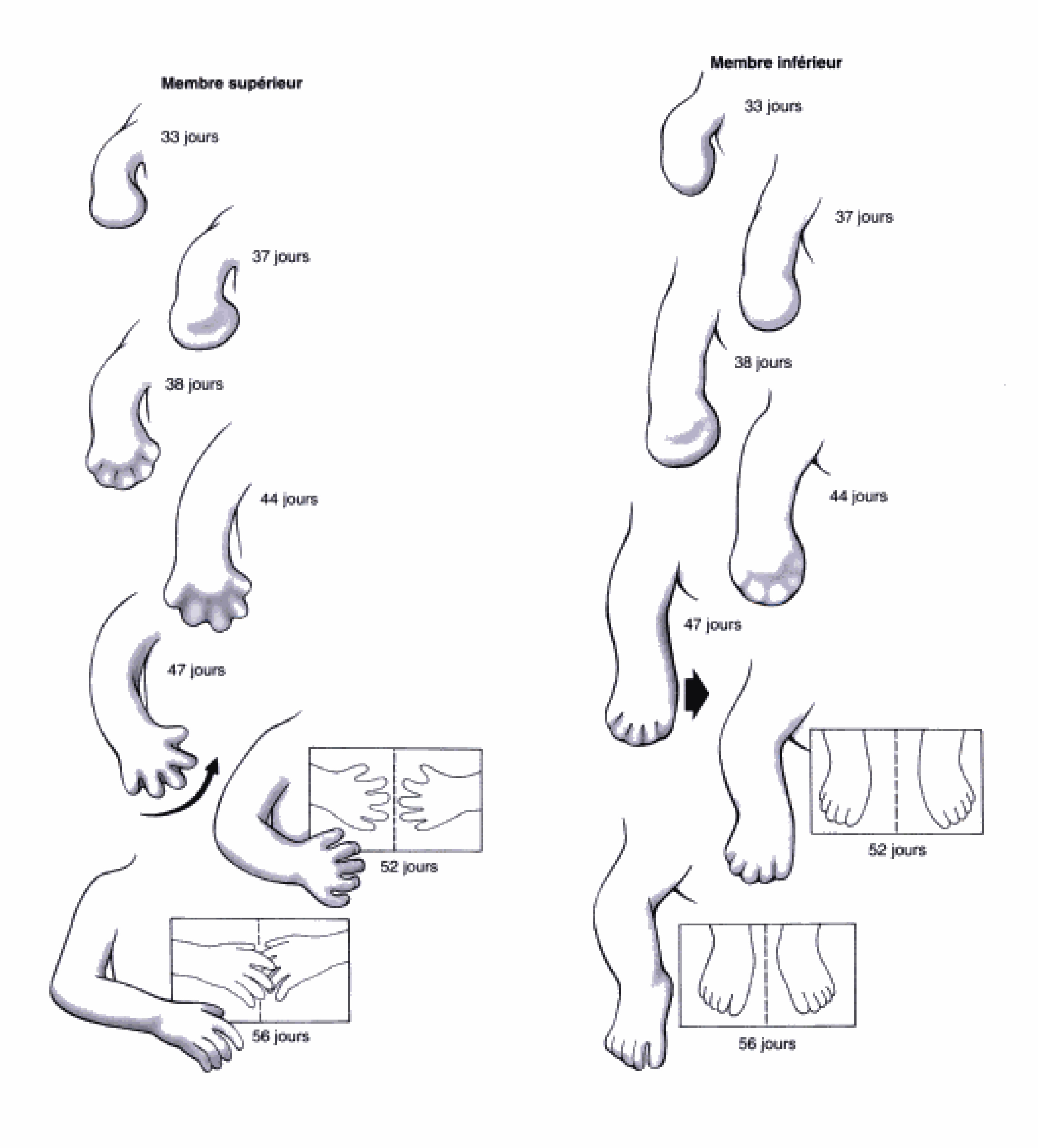


Fig. 11.3 Le développement des bourgeons des membres supérieurs et inférieurs a lieu entre la cinquième et la huitième semaine. Presque toutes les étapes de la formation du membre inférieur ont lieu plusieurs jours après celles du membre supérieur.


plus de livres medicaux gratuits sur www.doc-dz.com
Hidden page

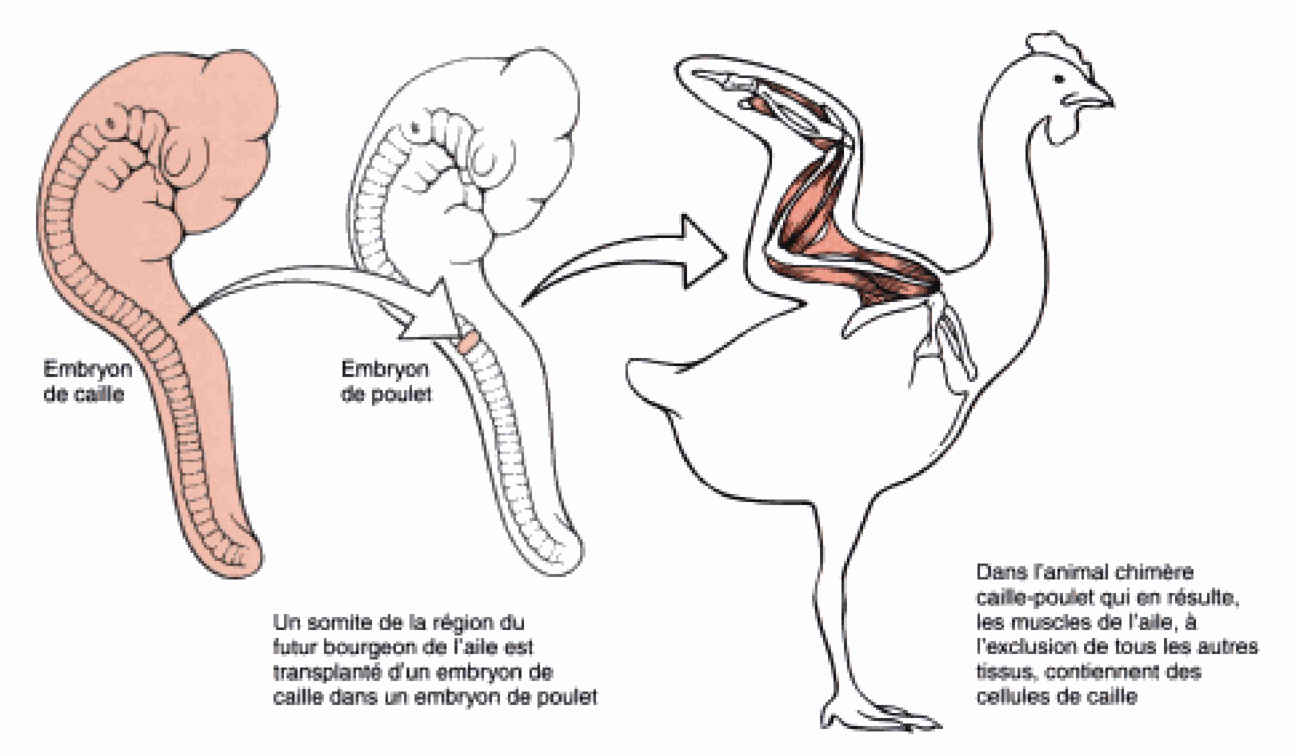


Fig. 11.5 Expérience de marquage cellulaire, caille-poulet, démontrant que la musculature des membres provient du mésoderme somitique alors que les os dérivent du mésoderme de la lame latérale. Les somites transplantés dans la région où se développe le bourgeon de membre fournissent les myocytes de celui-ci. (Modifié d'après Chevallier A, Kieny M, Mauger A. 1977. Limb-somite relationship : Origin of the limb musculature. J Embryol Exp Morphol 41 : 245.)

let et démontrant ce point est illustrée dans la figure 11.5. Si les somites du niveau du bourgeon de l'aile d'un poulet sont remplacés par les somites correspondants d'une caille, les muscles de l'aile seront constitués à l'aide de cellules de caille alors que les autres tissus de l'aile proviennent des cellules du poulet.

D'autres expérimentations sur le système caille-poulet, fondées sur la transplantation de parties du tube neural, ont montré que les **mélanocytes** ainsi que les **cellules de Schwann** du membre dérivent de la migration de cellules ectomésenchymateuses de la crête neurale.

Les os des membres apparaissent comme des condensations du mésenchyme qui se chondrifient d'abord pour s'ossifier ensuite

À l'exception de la clavicule, les os des membres et des ceintures (constituant le **squelette appendiculaire**) se forment par ossification d'une ébauche cartilagineuse, un processus connu sous le nom d'**ossification endochondrale**. La clavicule est, au contraire, un **os de membrane** ; elle naît de l'ossification directe du mésenchyme situé dans le derme, sans passer par le stade cartilagineux.

Les os des membres d'origine endochondrale et les articulations correspondantes proviennent d'une condensation en bâton du mésenchyme de la lame latérale et qui se met en place le long du grand axe du bourgeon de membre (Fig. 11.6). En réponse à des facteurs de croissance, les **chondrocytes** (cellules du cartilage) se différencient à l'intérieur du mésenchyme et commencent à sécréter des molécules, comme le collagène de type II ou les protéoglycanes, caractéristiques de la matrice extracellulaire du cartilage.

Dans les membres en croissance, la phase initiale de la chondrification consiste en un dépôt de cartilage autour de l'ensemble de la condensation mésenchymateuse axiale. Cette enveloppe cartilagineuse est appelée **périchondre**. La chondrification ultérieure se limite aux sites des futurs os où elle est responsable de l'apparition d'un modèle (ébauche) de chaque os. Dans les **interzones** — les endroits des futures articulations — le mésenchyme se différencie en tissu fibreux.

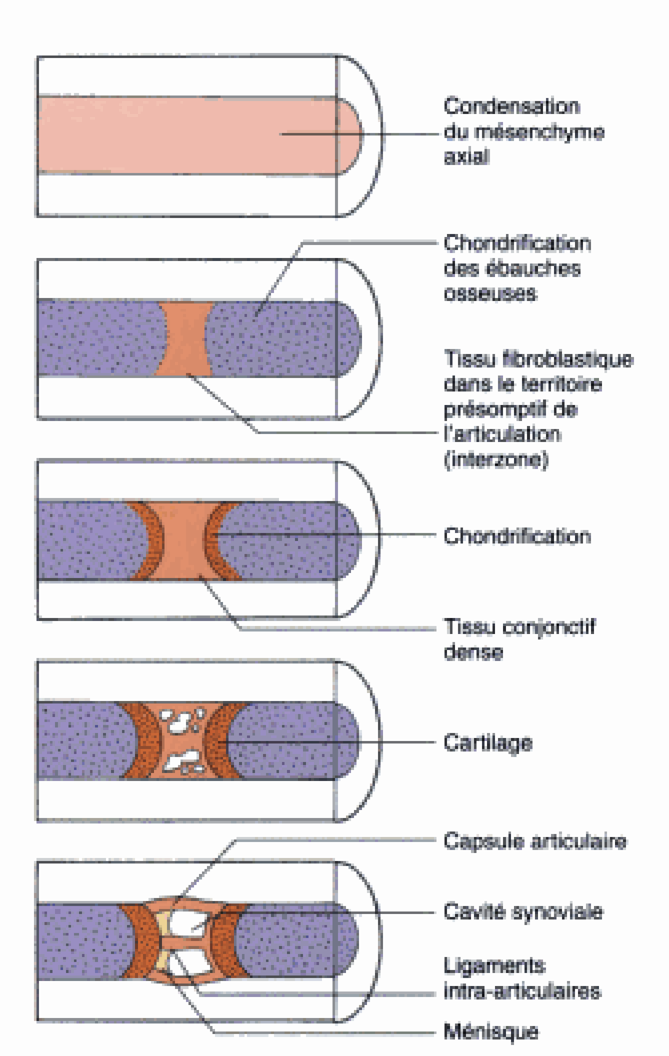


Fig. 11.6 Formation des articulations. Le cartilage, les ligaments et les éléments capsulaires se développent à partir des interzones des condensations du mésenchyme axial à l'origine des os longs des membres.

Après que l'ébauche endochondrale de chaque os des membres se soit chondrifiée, le processus d'**ossification** débute dans une région appelée **centre primaire d'ossification**. Tout d'abord, les cellules mésenchymateuses du périchondre se différencient en **ostéoblastes** ou cellules osseuses, apparemment en réponse à des molécules semblables à des facteurs du type TGF-β. Ces cellules sécrètent la matrice osseuse minéralisable par des sels calcaires et forment **une virole osseuse primaire** autour de la circonférence de l'os. Cette virole s'épaissit lorsque les ostéoblastes se différencient à partir des couches de plus en plus périphériques du périchondre. Des cellules, appelées **ostéoclastes**, qui détruisent l'os déposé antérieurement, font également leur apparition en vue de remodeler l'os en croissance. Ce remaniement osseux est continuel pendant la période de croissance et au cours de la vie adulte. L'ossification s'étend également, depuis le centre primaire, vers les extrémités de l'ébauche, et le noyau cartilagineux inclus dans la virole osseuse primaire commence également à se transformer pour constituer un **réseau trabéculaire** osseux.

Peu après le début de l'ossification, l'os en formation est envahi par de nombreux vaisseaux qui se raccordent au réseau du membre (voir Ch. 8). L'un d'eux devient par la suite prépondérant ; c'est l'**artère nourricière** de l'os.

À la naissance, les **diaphyses** ou fûts des os des membres (comprenant une virole osseuse et un centre trabéculaire) sont complètement ossifiées alors que les extrémités des os, les **épiphyses**, sont encore cartilagineuses. Après la naissance, des **centres d'ossification secondaires** se développent dans les épiphyses qui s'ossifient progressivement à leur tour. Cependant, une bande de cartilage, le **cartilage épiphysaire** ou **de croissance**, persiste entre l'épiphyse et l'extrémité en croissance de la diaphyse (**métaphyse**). La prolifération continue des chondrocytes dans cette plaque cartilagineuse permet à la diaphyse de s'allonger. Finalement, lorsque la croissance du corps est achevée, vers l'âge de 20 ans, les épiphyses et les diaphyses fusionnent.

La plupart des os des membres se forment entre la cinquième et la douzième semaine

Le mésenchyme axial des bourgeons des membres commence par se condenser au cours de la cinquième semaine. En général, les os du membre supérieur se forment un peu plus tôt que leurs homologues du membre inférieur.

À la fin de la cinquième semaine, la portion condensée du mésenchyme axial, à l'origine du squelette proximal du membre (la scapula et l'humérus, dans le membre supérieur ; les os de la ceinture pelvienne et le fémur, dans le membre inférieur) est bien isolée. Au début de la sixième semaine, le précurseur mésenchymateux du squelette distal est individualisé dans les membres supérieurs et inférieurs et la chondrification s'installe au niveau de l'humérus, de l'ulna et du radius. À la fin de la sixième semaine, le carpe et les métacarpiens commencent également leur chondrification. Dans le membre inférieur, le fémur le tibia et, dans une moindre mesure, la fibula, subissent la chondrification vers le milieu de la sixième semaine ; le tarse et les métatarsiens font de même vers la fin de la même semaine. Au début de la septième semaine, tous les os du membre supérieur, à l'exception des phalanges dis-

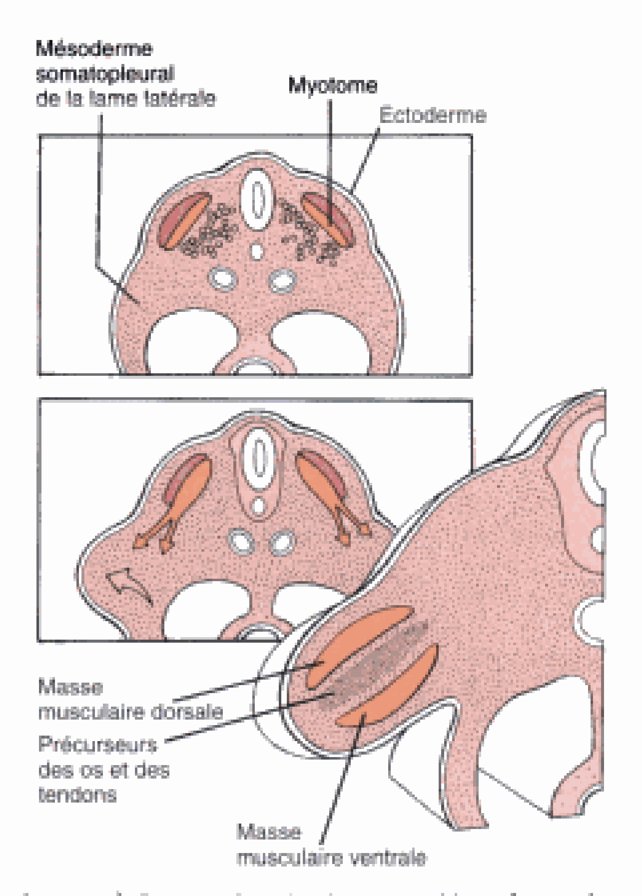


Fig. 11.7 À l'origine, le mésoderme somitique forme deux grosses masses musculaires dans chaque bourgeon de membre. La masse ventrale donne surtout les fléchisseurs, les pronateurs et les adducteurs tandis que la dorsale fournit principalement les extenseurs, les supinateurs les abducteurs.

tales des doigts deux à cinq, sont en voie de chondrification. À la fin de la septième semaine, les phalanges distales subissent également la chondrification comme c'est le cas de tous les os du membre inférieur sauf pour les phalanges de la rangée distale. Celles-ci ne seront pas mises en place avant la huitième semaine.

Les centres d'ossification primaires de la plupart des os des membres apparaissent entre la septième et la douzième semaine. Au début de la septième semaine, l'ossification a commencé dans la clavicule ; elle entreprend ensuite l'humérus, puis le radius et l'ulna, à la fin de la septième semaine. Elle débute dans le fémur et le tibia au cours de la huitième semaine. Dans le courant de la neuvième semaine, la scapula et l'ilium commencent à s'ossifier ; dans les trois semaines suivantes, c'est le cas des métacarpiens, des métatarsiens, des phalanges distales, des phalanges proximales et, enfin, des phalanges moyennes. L'ischium et le pubis débutent leur ossification, respectivement, au cours de la quinzième et de la vingtième semaine alors que le calcanéus n'est entrepris qu'aux environs de la seizième semaine. Certains os du carpe et du tarse ne s'ossifient pas avant la jeune enfance.

Les articulations des membres se forment à partir des interzones mésenchymateuses

La figure 11.6 illustre le processus par lequel se développent les **articulations diarthrodiales** (**synoviales**) qui unissent les os des membres. Tout d'abord, le mésenchyme des interzones entre les ébauches osseuses en voie de chondrification se différencient en **tissu fibroblastique** (tissu conjonctif indifférencié). Ce tissu se partage ensuite en trois couches : un enduit cartilagineux sur chacune des extrémités de la future articulation, uni aux ébauches osseuses adjacentes, et une couche centrale de tissu conjonctif dense, à l'origine des éléments internes de l'articulation. Cette dernière couche se condense, sur les versants proximal et distal, pour donner naissance au **tissu synovial** qui bordera la future articulation. Sa portion centrale donne les **ménisques** et les **ligaments intra-articulaires**, comme les ligaments croisés du genou. Des vacuoles apparaissent dans ce tissu et confluent pour former la **cavité synoviale**. La **capsule articulaire** provient de l'enveloppe mésenchymateuse qui entoure toute l'interzone.

Les **jointures cartilagineuses**, comme celles qui unissent les os du bassin, se forment également à partir d'interzones au niveau desquelles la différenciation se réduit à la production d'une couche de fibrocartilage.

La musculature des membres se développe à partir des condensations ventrale et dorsale du mésoderme somitique

Au cours de la cinquième semaine, le mésoderme somitique envahit le bourgeon de membre et produit deux grandes condensations, une dorsale à l'axe mésenchymateux et une ventrale par rapport à celui-ci (Fig. 11.7). Les cellules de ces condensations constituent, en se différenciant en **myoblastes** (précurseurs des cellules musculaires), les ébauches des muscles des membres. Les myoblastes prolifèrent et commen-

cent à former des myofibrilles. Ces cellules fusionnent pour donner naissance à des myocytes multinucléés (appelés syncytium). Les noyaux du syncytium ne savent plus synthétiser de l'ADN. Les myocytes grandissent en augmentant les myofibrilles. Le nombre de noyaux, dans un syncytium, est un facteur qui limite sa croissance ; lorsque cette limite est atteinte l'addition de noyaux myoblastiques par fusion est requise. Chez l'adulte, il y a une réserve de cellules, dites satellites, qui peuvent proliférer et fusionner avec le syncytium pour assurer la poursuite de la croissance (par exemple, en réponse à un exercice).

En général, la masse musculaire dorsale produit les **extenseurs** et les **supinateurs** du membre supérieur ainsi que les **extenseurs** et les **abducteurs** du membre inférieur alors que la masse ventrale fournit les **fléchisseurs** et les **pronateurs** du membre supérieur, les **fléchisseurs** et les **adducteurs** du membre inférieur (Tableau 11.1). Cette règle n'est cependant pas absolue. Quelques muscles migrent de leur site d'origine et acquièrent de nouvelles fonctions.

LES AXONES DES NERFS SPINAUX INNERVENT LES STRUCTURES SPÉCIFIQUES DU MEMBRE PAR UN PROCESSUS DE GUIDAGE À PLUSIEURS ÉTAPES

Comme décrit dans le chapitre 5, chaque nerf spinal se partage en deux branches primaires, une dorsale et une ventrale, peu après avoir quitté la moelle épinière. Les muscles des membres sont innervés par des collatérales des branches ventrales primaires des nerfs spinaux C5 à T1 (pour le membre supérieur) et L4 à S3 (pour le membre inférieur). Les muscles provenant de la masse dorsale reçoivent des collatérales *dorsales* des branches ventrales primaires alors que les muscles dérivés de la masse ventrale sont sous la dépendance des collatérales *ventrales* de ces mêmes branches. Par conséquent, l'innervation d'un muscle indique s'il provient de la masse musculaire ventrale ou de la dorsale.

Tableau 11.1
Muscles dérivés des masses musculaires ventrale et dorsale dans les bourgeons des membres

MASSE MUSCULAIRE VENTRALE	MASSE MUSCULAIRE DORSALE	
Membre supérieur	***Membre supérieur***	Membre inférieur
Compartiments antérieurs du bras et de l'avant-bras	Muscles des compartiments postérieurs du bras et de l'avant-bras	Muscles des compartiments antérieurs de la cuisse et de la jambe
Tous les muscles du côté palmaire de la main	Deltoïde	Tenseur du fascia lata
Membre inférieur	Compartiments latéraux de l'avant-bras et de la main	Chef court du m. biceps fémoral
Muscles du compartiment médial de la cuisse	Grand dorsal	Muscles du compartiment latéral de jambe et du dos du pied
Muscles du compartiment postérieur de la cuisse excepté le chef court du biceps fémoral	Rhomboïdes	Grand, moyen et petit fessiers
Muscles du compartiment postérieur de la jambe	Elévateur de la scapula	Piriforme
Tous les muscles du côté plantaire du pied	Grand rond, petit rond	Iliaque
Obturateur interne	Subscapulaire	Psoas
Jumeaux supérieur et inférieur	Dentelé antérieur	
Carré fémoral	Supra-épineux (?)	
	Infra-épineux (?)	

Données de Crafts RC : A Textbook of Human Anatomy. 3rd Ed. Churchill Livingstone, New York, 1985.

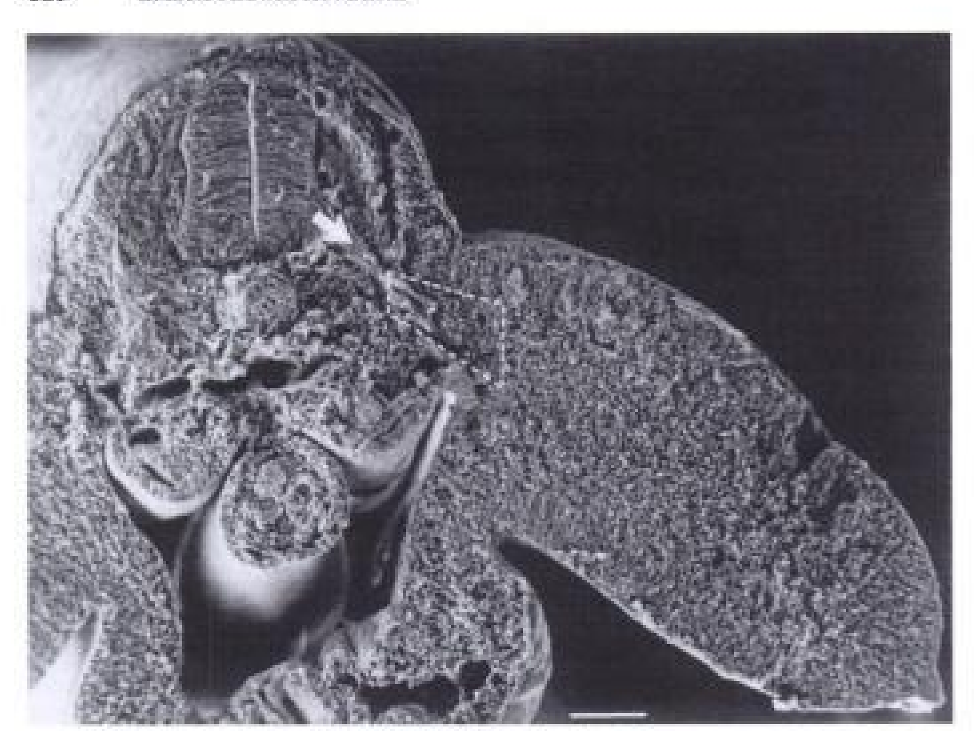


Fig. 11.8 Micrographie, en microscopie électronique à balayage, d'un embryon sectionné et montrant les axones qui pénètrent dans le bourgeon du membre (région isolée par un trait en pointillé). (De Tosney KW, Landmesser LT. 1985. Development of the major pathways for neurite outgrowth in the chick hindlimb. Dev Biol 109 :193.)

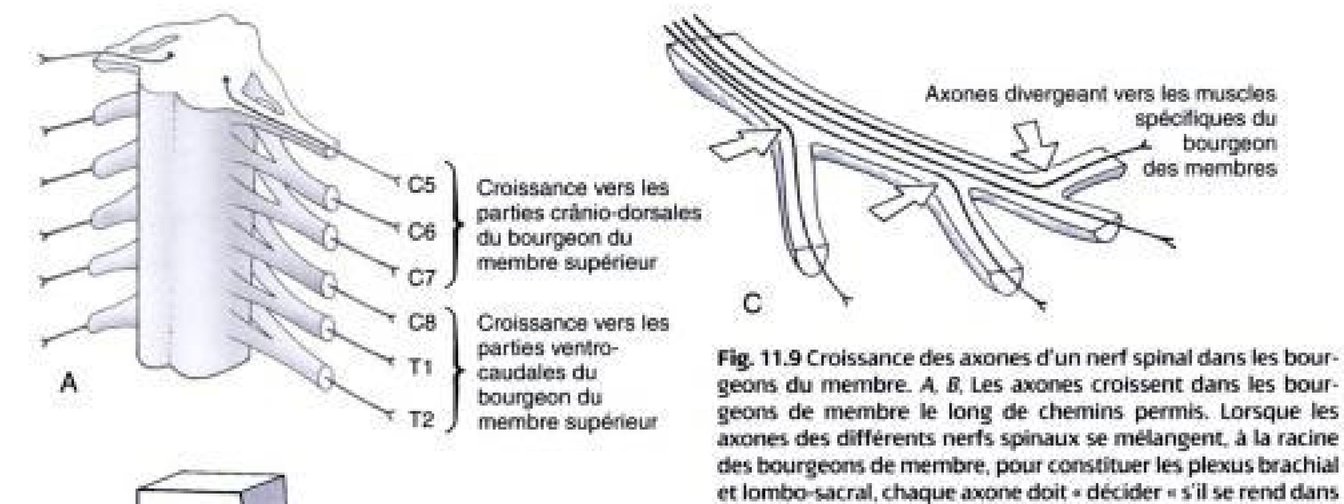


Fig. 11.9 Croissance des axones d'un nerf spinal dans les bourgeons du membre. *A, B,* Les axones croissent dans les bourgeons de membre le long de chemins permis. Lorsque les axones des différents nerfs spinaux se mélangent, à la racine des bourgeons de membre, pour constituer les plexus brachial et lombo-sacral, chaque axone doit « décider » s'il se rend dans la masse musculaire dorsale ou dans la ventrale. Des facteurs susceptibles de jouer un rôle dans la direction de la croissance de l'axone comprennent des régions de mésenchyme dense ou contenant des glycosaminoglycanes qui sont évitées par les axones en croissance. *C,* Une fois que les axones ont grandi jusque dans le bourgeon, les décisions (flèches), sous le contrôle de « facteurs locaux », peuvent déterminer l'envahissement d'ébauches musculaires spécifiques par des axones bien précis. (Modifié d'après Tosney K, Landmesser LT. 1984. Pattern and specificity of axonal outgrowth following varying degrees of chick limb bud ablation. J Neurosci 4 : 2518.)

Comme illustré dans la figure 11.8, les axones moteurs destinés aux membres réalisent un ensemble intriqué de voies pour atteindre les muscles auxquels ils se destinent. Les axones de la branche ventrale qui se rendent aux muscles cheminent, apparemment, par la base du bourgeon de membre en s'allongeant selon des **chemins permis** (Fig. 11.9*A*). Les cônes de croissance de ces axones évitent ou sont incapables de pénétrer des zones de mésenchyme dense ou contenant des glucosaminoglycanes. Les axones destinés au membre inférieur sont donc détournés autour des ébauches pelviennes en développement. Aussi bien dans les bourgeons des membres supérieurs que des inférieurs, les axones des muscles situés crânialement au bourgeon grandissent en direction du versant crânio-dorsal de celui-ci tandis que les axones caudaux au bourgeon se rendent vers le versant ventro-caudal (voir Fig. 11.9*B*).

Une fois que les axones moteurs arrivent à la base du bourgeon de membre, ils se mélangent selon un schéma spécifique pour constituer le **plexus brachial** du membre supérieur et le plexus **lombo-sacral** du membre inférieur. Cette zone constitue donc une **région de prise de décision** pour les axones (voir la section des principes expérimentaux du Ch. 13 pour la suite de la discussion à propos de la prise de décision des axones). L'identification des facteurs qui contrôlent la formation des plexus brachial et lombo-sacral n'est pas connue, mais le facteur de croissance des hépatocytes a été impliqué comme substance trophique. Cependant, un certain triage, le long de l'axe dorso-ventral, s'effectue correctement même en absence du bourgeon de membre.

Une fois que les axones ont quitté le plexus, les cônes de croissance se continuent dans le bourgeon du membre en cheminant, probablement, le long de chemins permis qui mènent dans la direction générale du compartiment musculaire approprié. Les axones des divisions dorsales des plexus ont tendance à se rendre au côté dorsal du bourgeon de membre et à innerver, par conséquent, de préférence les extenseurs, les supinateurs et les abducteurs. Les axones des divisions ventrales du plexus grandissent en direction du versant ventral du bourgeon de membre et innervent ainsi, préférentiellement, les fléchisseurs, les pronateurs et les adducteurs. Sur la dernière partie du trajet d'un axone, depuis le point où il quitte le tronc principal jusqu'à celui où il innerve un muscle précis, le chemin est probablement dicté par des ordres émis par le muscle lui-même (voir Fig. 11.9*C*).

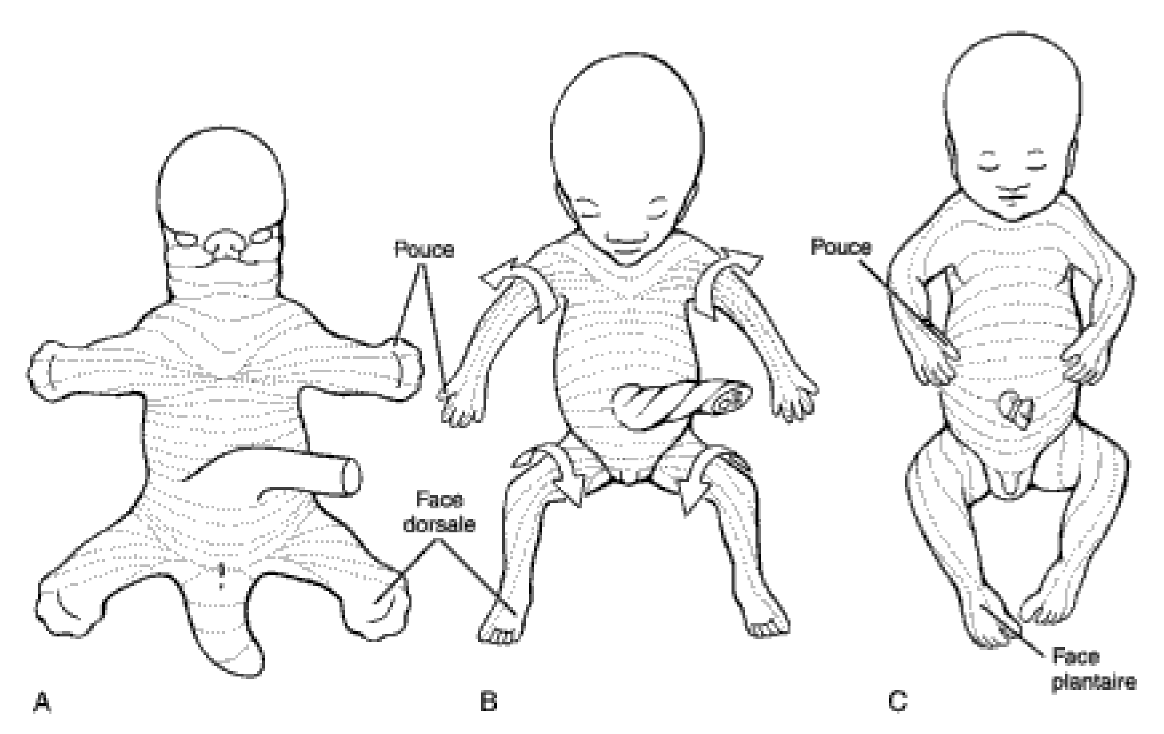


Fig. 11.10 Rotation des membres. L'importante rotation en direction médiale des bourgeons des membres inférieurs, entre la sixième et la huitième semaine, entraîne la distribution en spirale des dermatomes dans le membre inférieur. La configuration des dermatomes du membre supérieur est partiellement modifiée, au cours de la même période, par une rotation latérale plus réduite.

Une fois que les axones moteurs ont trouvé leur cible, les fibres sensitives se rendent aux terminaisons nerveuses situées dans les membres. Apparemment, les axones sensitifs grandissent le long des axones moteurs jusqu'au voisinage de la terminaison appropriée. Des messages locaux dirigent alors la ramification finale vers l'organe à innerver.

Le plan segmentaire de l'innervation du membre est compliqué par la rotation du bourgeon

Comme décrit ci-dessus, les bourgeons des membres supérieurs et inférieurs subissent une rotation depuis leur orientation initiale dans le plan frontal vers un plan à peu près parasagittal. De ce fait (entre la sixième et la huitième semaine), ils pivotent également autour de leur grand axe. Le membre supérieur tourne latéralement de telle sorte que le coude fait saillie en direction caudale et la face ventrale initiale du bourgeon devient la face crâniale du membre. Le membre inférieur tourne en direction médiale et ainsi le genou pointe en direction crâniale tandis que la face ventrale originelle du bourgeon devient la face caudale du membre. Comme indiqué dans la figure 11.10, cette rotation a pour conséquence de tordre en spirale le plan de segmentation rectiligne de l'innervation du membre inférieur. La rotation du membre supérieur est moins marquée que celle du membre inférieur et est accomplie en partie par la migration en direction caudale de la ceinture scapulaire. En outre, quelques-uns des dermatomes du bourgeon du membre supérieur présentent un excès de croissance pour devenir prépondérants à la surface du membre.

Applications cliniques

Anomalies congénitales des membres

Il existe une grande variété de défauts des membres chez l'homme. En général, ces défauts se répartissent en trois catégories : (1) **défauts par réduction**, dans lesquels manque une partie d'un membre (**méromélie** ; Fig. 11.11*A*) ou un membre entier (**amélie** ; Fig. 11.11*B*) ; (2) **défauts de duplication**, dans lesquels existent des éléments *surnuméraires* (la **polydactylie**, ou présence de doigts surnuméraires, est l'exemple le plus courant ; Fig. 11.11*C*) ; (3) **dysplasie** (malformation) du membre. Les dysplasies des membres comprennent la **syndactylie**, ou fusion des doigts (Fig. 11.12) et le **gigantisme** (excès de croissance d'une partie de membre). Les malformations des membres peuvent, en principe, affecter n'importe quel segment, avoir une incidence locale ou frapper l'entièreté du membre.

Dans le passé, la nomenclature des défauts des membres a été quelque peu imprécise. Le tableau 11.2 fournit une liste des termes d'usage courant. En dépit des variations de la pathogénie, de la localisation et de la complexité qui rendent malaisée la classification des anomalies des membres, plusieurs schémas rationnels ont été proposés. Tout d'abord, il est habituellement admis que les défauts des membres peuvent être attribués aux causes générales suivantes : (1) *arrêt du développement* (absence de formation des constituants) ; (2) *défaut de la différenciation* des constituants primordiaux ; (3) *duplication* des constituants ; (4) *excès de croissance* ; (5) *hypoplasie* (trop peu de croissance) ; (6) *défectuosités focales*, comme dans le syndrome de la bride amniotique et (7) *anomalies générales du squelette* affectant, comme l'ostéogenèse imparfaite, les membres de manière incidente. Les anomalies des membres peuvent également être caractérisées davantage en fonction de la partie du membre atteint (soit le **segment** [avant-bras ou cuisse], soit le **compartiment** [extenseur ou fléchisseur ; radial ou ulnaire]).

L'étiologie de la plupart des défauts de membre n'est pas connue

Idéalement, une cause **génétique** ou **tératogène** spécifique devrait pouvoir être attribuée à chaque malformation de membre. Toutefois, la plupart des défauts des membres de l'homme paraissent avoir une étiologie multifactorielle provenant d'une interaction mal définie entre des influences environnementales et la composition génétique individuelle (voir la section des applications cliniques du Ch. 7). Dans quelques cas, une association familiale ou une histoire d'exposition à un tératogène connu permettent d'attribuer une cause génétique spécifique ou un facteur tératogène à une anomalie donnée d'un membre.

Des associations familiales indiquent une base génétique à certaines anomalies des membres. La polydactylie et l'ectrodactylie se voient souvent dans des familles et ces anomalies peuvent présenter un caractère autosomique dominant, autosomique récessif ou







Fig. 11.11 Méromélie. *A*, Dans cet exemple, la partie distale du membre inférieur n'est pas complètement formée. (Photographie aimablement offerte par le Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio.). *B*, Amélie. Dans cet exemple, un membre supérieur entier ne s'est pas formé. (Photographie aimablement offerte par le Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio.). *C*, Polydactylie. Une des mains présente six doigts. (Photographie aimablement offerte par le Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio.)

encore être liées au chromosome X. D'autres défauts des membres sont connus pour leur transmission autosomique dominante ; il s'agit de l'absence partielle du tibia, de la micromélie généralisée, des pouces à trois phalanges, de la main ou du pied en pince de homard (Fig. 11.13) et du syndrome d'Adams — Oliver (anomalies des membres et défauts du scalp et du crâne). Une maladie autosomique récessive, caractérisée par la fusion des doigts et la transformation de segments métacarpiens ou métatarsiens en segments carpiens et tarsiens, respectivement, résulte de la mutation du gène *HOX*, *HOXD13* (Fig. 11.14 ; voir aussi la section des principes expérimentaux du présent chapitre). Certaines anomalies chromosomiques, comme la trisomie 18, sont à l'origine de défauts des membres. En outre, plusieurs mutations de gènes spécifiques provoquant ces anomalies ont été caractérisés chez l'homme (Tableau 11.3).

Certains tératogènes environnementaux provoquent des anomalies des membres. Divers médicaments, des poisons métaboliques ainsi que d'autres tératogènes environnementaux ont induits des anomalies des membres chez des animaux d'expérience. Certains d'entre eux sont également impliqués en tératologie humaine. Il n'est pas étonnant que les agents qui interviennent dans le métabolisme général ou dans les proliférations cellulaires soient probablement responsables d'anomalies des membres s'ils sont administrés au cours de la période de morphogenèse de ceux-ci. Parmi ces agents, il faut ranger la **5'-fluoro-2-déoxyuridine**, un inhibiteur de la thymidylate synthétase, l'**acétazolamide**, inhibiteur de l'anhydrase carbonique, et les agents alkylants, comme la **tri-éthylène mélamine**. Le **cadmium**, qui bloque un grand nombre de métallo-protéines à base de zinc, y compris l'anhydrase carbonique, est également connu pour induire des difformités des membres chez les rats et les souris.

L'**hyperthermie** peut également représenter un facteur significatif dans les anomalies des membres. L'augmentation de la température du corps, d'un à 2,5



Fig. 11.12 Syndactylie. Dans cette forme sévère, même les éléments osseux des orteils 2 et 3 sont fusionnés. Dans les formes atténuées, seule la peau unit les orteils. (Photographie aimablement offerte par le Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio.)

Tableau 11.2
Quelques termes usuels pour décrire les malformations des membres

TERME	DÉFINITION
Méromélie	Absence d'une partie d'un membre
Amélie, ectromélie	Absence d'un ou de plusieurs membres
Phocomélie	Membre supérieur ou inférieur court et anormalement constitué - terme choisi pour souligner la ressemblance avec la nageoire d'un phoque
Hémimélie	Arrêt de la croissance des segments distaux dans la moitié crâniale ou caudale du membre : par ex. hémimélie radiale
Acrodolichomélie	Mains ou pieds disproportionnés et trop grands
Ectrodactylie	Absence de n'importe quel nombre de doigts ou d'orteils
Polydactylie	Présence en surnombre de doigts ou de parties de doigts
Syndactylie	Fusion de doigts
Adactylie	Absence de tous les doigts d'un membre

°C seulement, peut provoquer des malformations des membres dans plusieurs espèces y compris certains primates non-humains. Ces observations suggèrent que les maladies s'accompagnant d'un état fébrile peuvent constituer, chez l'homme, des facteurs tératogènes responsables de défauts des membres.

Pour les cliniciens, les effets tératogènes des agents thérapeutiques sont d'un intérêt particulier. Le pouvoir tératogène éventuel d'un médicament est généralement étudié chez l'animal et les effets concrets sur l'embryon humain sont rarement connus. Deux substances qui induisent des malformations des membres chez l'animal d'expérience et chez l'homme sont un antiépileptique, l'*acide valproïque*, et la *thalidomide*, utilisée dans la lèpre.

L'incident de la thalidomide est un tragique exemple du pouvoir tératogène d'un médicament. En 1957, la thalidomide est d'abord vendue, sous le nom de contergan, comme sédatif non-barbiturique. Cette substance est recommandée pour une variété d'indications et, pendant plusieurs années, a été considérée comme virtuellement dépourvue d'effets secondaires.

Le 25 décembre 1956, une fille sans oreille (anote) vient au monde à Stolberg, en République fédérale d'Allemagne, la ville où le contergan est manufacturé. Le père de la fille travaille dans l'usine où cette substance est fabriquée et a reçu des échantillons de ce nouveau médicament pour son épouse, enceinte. À peu près un an plus tard, une épidémie de malformations congénitales des membres commence à se développer en Allemagne de l'Ouest. Une étude rétrospective montre que l'incidence de ces malformations est tout à fait parallèle, avec une période de latence d'environ 7 à 8 mois, au progrès du marché de la thalidomide dans ce pays (Fig. 11.15). Effectivement, l'incidence des embryopathies des membres correspond, à la fin des années 1950 et au début



Fig. 11.13 Certaines anomalies des membres, comme le pied ou la main en pince de homard, sont parfois transmises comme des troubles autosomiques dominants. (Photographie aimablement offerte par le Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio.)

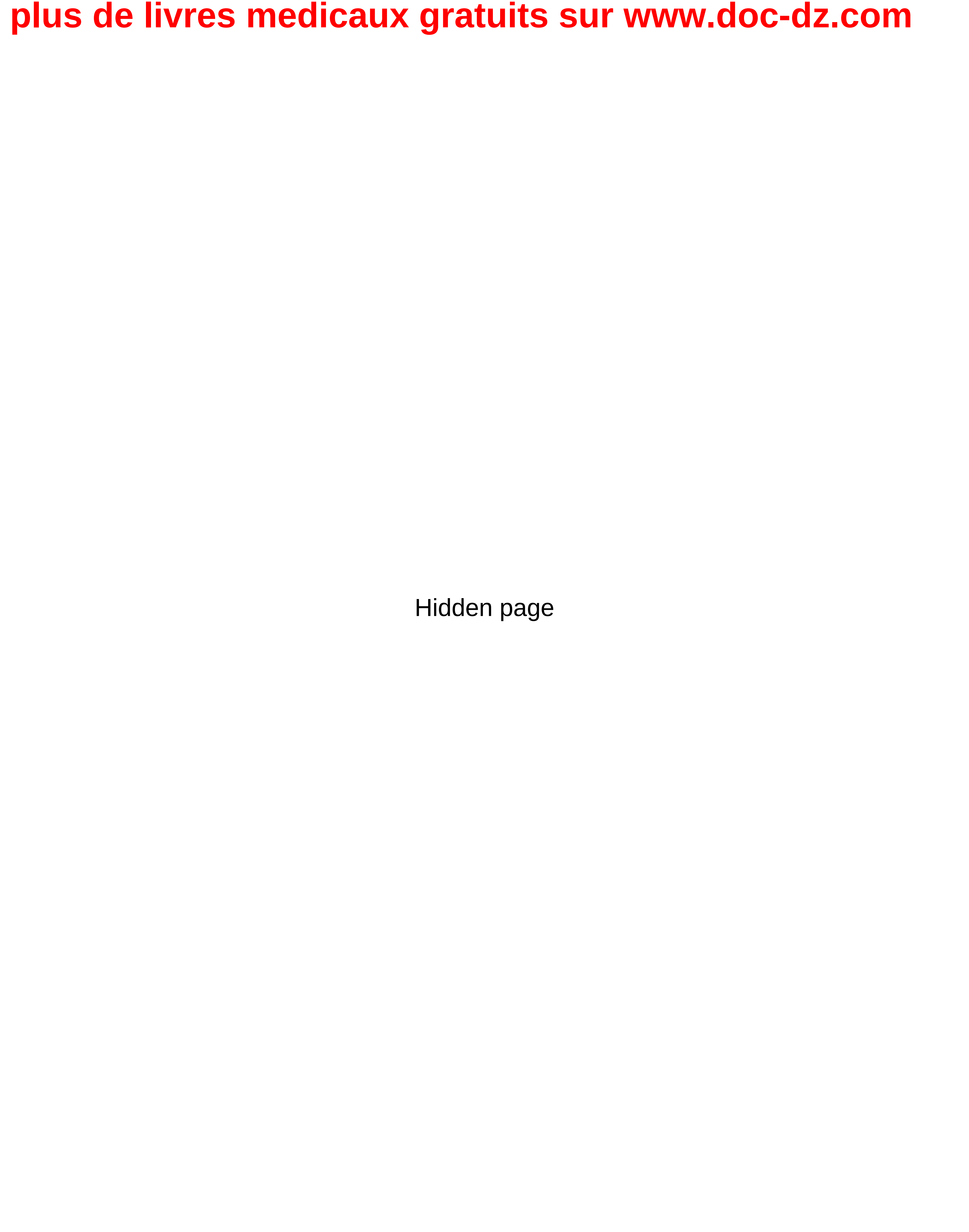


Tableau 11.3
Mutations humaines affectant le développement des membres

GÈNE	ANOMALIE HUMAINE	EFFETS SUR LES MEMBRES	RÉFÉRENCE
HOXD13	Syndactylie Type II	Syndactylie (synostose), polydactylie, méromélie, hémimélie	Goodman et al. 1997 Muragaki et al.1996
HOXA13	Syndrome génital-main-pied	Hémimélie/hypoplasie, syndactylie (synostose), fusion carpienne,	Mortlock et Innis, 1996
GL13	Céphalopolysyndactylie de Greig Syndrome de Palliser-Hall	Polydactylie, syndactylie Polydactylie	Kang et al. 1997 Vortkamp et al. 1991 Wild et al. 1997
LMX1B	Syndrome ongle-rotule	Méromélie, hypoplasie des ongles ou dysplasie	Dreyer et al. 1998 Vollrath et al. 1998
CDMP1	Chondrodysplasie type Grebe	Brachydactylie, polydactylie, hémimélie, hypoplasie, aplasie	Thomas et al. 1997
MSX2	Crâniosynostose autosomique dominante	Brachydactylie, doigt à l'aspect d'un pouce	Jabs et al. 1993
SHOX	Dyschondrostéose de Leri-Weill	Méromélie, Brachydactylie	Belin et al. 1998 Shears et al. 1998
SALL1	Syndrome de Townes-Brocks	Polydactylie, doigt à l'aspect d'un pouce	Kohlhase et al. 1998
TWIST	Syndrome de Saethre-Chotzen	Brachydactylie, syndactylie (tissu mou)	el Ghouzzi et al. 1997 Howard et al. 1997
TBX3	Syndrome ulno-mammaire	Méromélie, ongle dupliqué ventralement, hypoplasie, fusion du carpe	Bamshad et al. 1997
TBX5	Syndrome de Holt-Oram	Ectrodactylie, doigt à l'aspect d'un pouce, méromélie	Basson et al. 1997 Li et al. 1997
FGFR1	Syndrome de Pfeiffer	Syndactylie (tissu mou), doigt 1 large, brachydactylie	Muenke et al. 1994
FGFR2	Syndrome de Pfeiffer Syndrome d'Apert Jackson-Weiss	Comme ci-dessus Syndactylie (synostose) Syndactylie (synostose)	Meyers et al. 1996 Muenke et al. 1994 Wilkie et al. 1995
FGFR3	Achondroplasie Hypochondroplasie	Brachydactylie, hémimélie Forme atténuée de la précédente	Bellus et al. 1995 Rousseau et al. 1994 Shiang et al. 1994
SOX9	Dysplasie camptomélique	Os longs courbés	Foster et al. 1994
ATPSK2	Dysplasie spondylo-épimétaphysaire	Os longs courbés, hémimélie, brachydactylie, genoux élargis, dégénérescence des articulations (précoce)	Haque et al. 1998

orales ou **génitales** (dans la **maladie de Behçet**), et a montré son utilité thérapeutique dans le traitement du cancer, notamment le myélome multiple. Au Brésil, où la lèpre est plus répandue, la thalidomide a été utilisée depuis plusieurs années. Comme en conséquence, 46 nouveaux cas d'embryopathies à la thalidomide sont survenus. Pour ces raisons, il est plus important que jamais que les médecins soient informés du pouvoir tératogène de cette substance lorsqu'ils l'emploie chez des femmes en âge de procréation.

Les déformations des membres peuvent être provoquées par des brides amniotiques, de l'oligohydramnios ou par une interruption vasculaire locale. Occasionnellement, une bande de tissu peut se détacher de l'amnios et s'enrouler autour d'une partie de l'embryon, entravant la croissance de celle-ci et provoquant des malformations. Les altérations congénitales de ce type sont rassemblées sous le nom de **syndrome de la bride amniotique**. Des brides amniotiques peu-

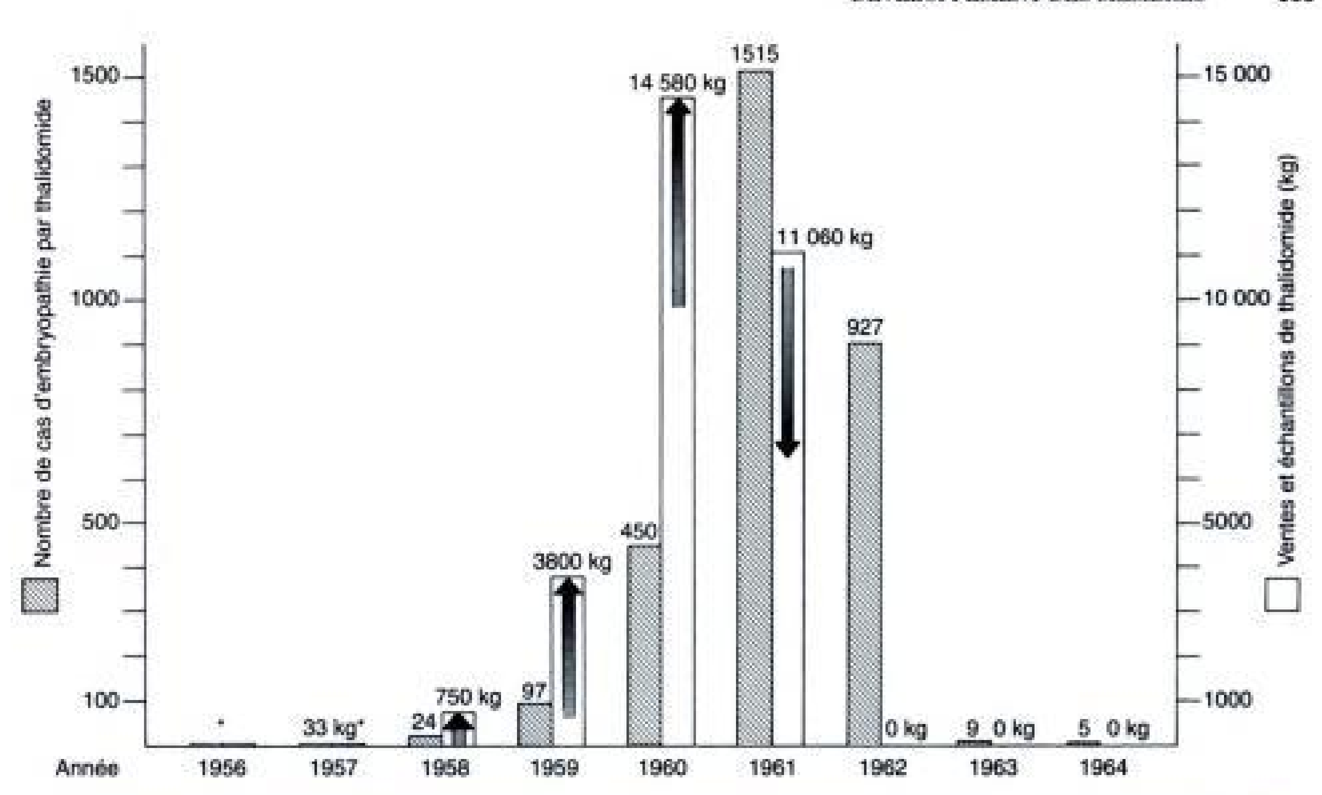
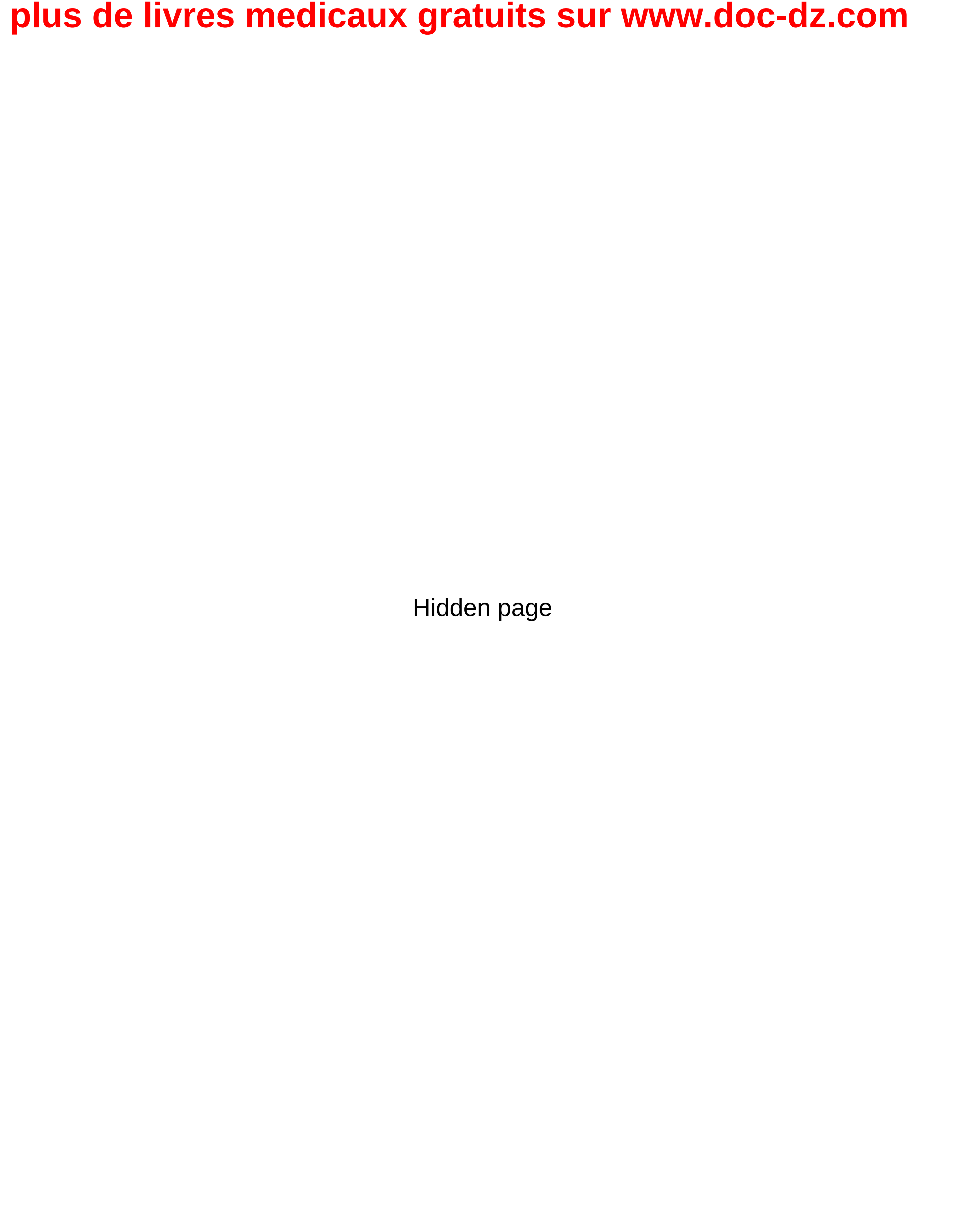


Fig. 11.15 Fréquence des embryopathies des membres comparées avec les ventes de thalidomide en Allemagne, entre 1956 et 1967. La corrélation entre ces deux paramètres suggère fortement le rôle tératogène du médicament. * Échantillons en prévente (faible volume en 1956).

vent amputer ou étrangler un membre en développement ou induire une dysplasie faciale en enserrant la tête et la face (Fig. 11.17). Une malformation affectant les membres et la paroi du corps, appelée **complexe malformatif de la paroi du tronc** et des membres, a été attribuée aux effets des brides amniotiques. Il a cependant été objecté que certains cas pouvaient être dus à une interruption locale de la vascularisation. Les conditions qui induisent une constriction de l'environnement utérin peuvent produire des réduction des membres, à la fois comme conséquence directe de la compression du foetus par la paroi utérine et, indirectement, par interruption de la vascularisation. La compression fœtale par oligohydramnios (insuffisance de liquide amniotique) est décrite dans la section des applications cliniques du chapitre 6. Les défauts des membres ont également été associés à des constrictions de l'environnement produits par un utérus bicorne (utérus en Y résultant de la fusion incomplète des conduits paramésonéphriques lors de la formation du canal utéro-vaginal ; voir Ch. 10) et par de volumineuses tumeurs bénignes du myomètre.

Des études effectuées sur des souris et sur des poulets ont élucidé certains mécanismes à l'origine des malformations des membres

Des études sur plusieurs souches de souris mutantes indiquent que de nombreuses anomalies des membres sont à mettre en rapport avec des défauts généralisés de la morphogenèse du squelette. Une variété de souris mutantes, avec des déformations des membres semblables à celles de l'homme, présente des troubles généralisés soit du développement de l'ébauche mésenchymateuse des os des membres, soit de la chondrification, soit de l'ossification. Par exemple, la mutation autosomique brachypode (*pb tH/bp H*) perturbe le développement de l'ébauche mésenchymateuse du précartilage dans le membre (en affectant probablement la galactosyltransférase associée à la membrane plasmique) entraînant une brachydactylie et une hémimélie post-axiale. Des souris homozygotes pour la mutation *cmd* (cartilage-matrix deficiency) ont des


plus de livres medicaux gratuits sur www.doc-dz.com
Hidden page

Il a été montré que l'acide rétinoïque inhibe la chondrogenèse dans des bourgeons de membre mis en culture ; mais les effets, chez des embryons vivants, semblent être plus complexes.

Principes expérimentaux

Une base moléculaire pour le schéma de formation des membres

Comment font les cellules de l'embryon pour se répartir et se différencier dans les structures et les tissus morphologiquement complexes de l'organisme ? Les mécanismes par lesquels les cellules « savent » où migrer, quand se diviser et que devenir sont des problèmes fondamentaux de la recherche développementale. L'organisation spatiale des cellules et des tissus en voie de différenciation, qui intervient dans la morphogenèse des organes et, en fin de compte, du corps tout entier, est appelée **schéma de formation.** Certains des mécanismes et des processus qui sous-tendent celui-ci ont déjà été envisagés antérieurement : la gastrulation (Ch. 3), la différenciation du tronc (Ch. 4), la migration et la différenciation de la crête neurale (Ch. 5) et le développement de l'asymétrie bilatérale des viscères (Ch. 9). Les schémas qui résultent de la segmentation des arcs pharyngiens seront envisagés dans le chapitre 12.

Le schéma de formation joue un rôle fondamental dans le développement des membres

Une cellule d'un bourgeon de membre doit non seulement se différencier en un tissu correct (comme le cartilage ou le muscle) mais aussi adopter une position adéquate vis-à-vis des autres cellules dans une structure exceptionnellement complexe et irrégulière. Comment une partie du bourgeon de membre forme le bras et une autre, le poignet ? Comment un rayon de doigt de la palette de la main devient un index et un autre, le pouce ? Comment les côtés ventral et dorsal du membre se différencient-ils l'un de l'autre ?

Une cellule dans le bourgeon de membre doit « savoir » sa position par rapport aux trois axes.

Le bourgeon de membre se différencie par rapport aux trois axes : son grand axe propre, proximo-distal, et les deux autres, de l'ensemble de l'organisme, un crânio-caudal et un ventro-dorsal (Fig. 11.18). Le grand axe définit la séquence des segments du membre (ceinture-bras/ cuisse-avant-bras/jambe-poignet/cou-de-pied-main/pied) ; l'axe crânio-caudal oriente la différenciation du membre à partir du côté du premier doigt (orteil) vers celui du cinquième ; l'axe ventro-dorsal détermine le compartiment des fléchisseurs par rapport à celui des extenseurs. Une cellule d'un bourgeon de membre doit répondre de manière adéquate à sa position relative par rapport à ces trois axes. Le travail

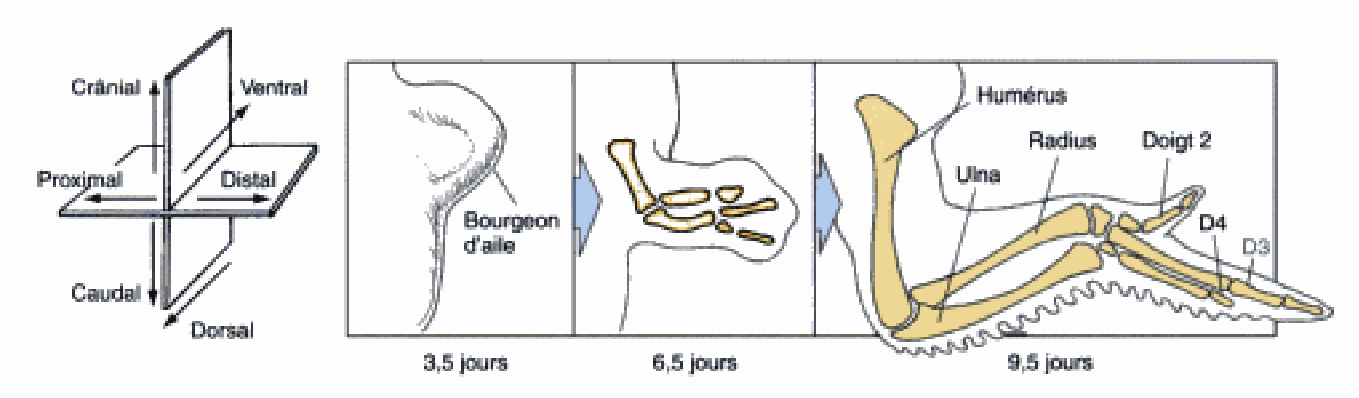


Fig. 11.18 Les bourgeons des membres, chez les oiseaux et chez les autres vertébrés, grandissent en tenant compte des trois axes de symétrie : crânio-caudal, dorso-ventral et proximo-distal. (Modifié d'après Alberts B, Bray D, Lewis J et al. 1983. Molecular Biology of the Cell. Garland, New York.)

expérimental envisagé dans la présente section fournit quelques éclaircissements sur les mécanismes du **signalement de position** responsables de la différenciation par rapport aux axes proximo-distal, crânio-caudal et dorso-ventral.

La croissance d'un bourgeon de membre requiert des interactions réciproques entre la crête ectodermique apicale et le mésenchyme sous-jacent

Des études classiques de transplantation suggèrent qu'un signal pour le mésoderme de la lame latérale, destiné à initier la formation du bourgeon de membre, pourrait provenir d'une source proche de la ligne médiane, peut-être le mésoderme para-axial ou le noeud de Hensen. Des études moléculaires indiquent le rôle crucial de la famille du facteur de croissance fibroblastique (FGF) dans l'initiation du membre. Ce concept est né de la démonstration extraordinaire que des perles trempées dans le FGF puis appliquées sur le flanc d'un embryon de poulet peuvent induire la formation d'un membre surnuméraire dans la région comprise entre le membre antérieur et le postérieur (Fig. 11.19). Cette démonstration a été supportée par les études d'expression qui indiquaient la présence de membres de la famille des FGF dans le mésoderme de la lame latérale et du mésoderme intermédiaire avant l'initiation du bourgeon de membre. Elle est également établie par le fait que la perte d'un gène pour le récepteur FGF (knock-out ciblé du gène) aboutit à l'inhibition de la formation du membre.

Les FGF sont aussi impliqués dans l'interaction par laquelle la CEA induit la croissance du mésenchyme du membre le long de son axe proximo-distal. De nombreux membres de la famille des FGF sont exprimés dans la CEA (Fig. 11.20) et leur application à l'aide de pastilles peut sauver un membre dans une région où la CEA a été supprimée chirurgicalement. Autrement dit, la résection de la CEA aboutit à la production de membres tronqués dont l'extension proximo-distale est directement en corrélation avec le stade atteint par le bourgeon de membre au moment de la résection de la CEA.

Une troisième interaction entre les deux tissus constituants le bourgeon précoce du membre est le maintien d'une CEA et de sa fonction par le mésenchyme sous-jacent. Il y a une évidence que cette fonction peut également provenir de membres de la famille des FGF qui sont différents de ceux de la CEA. Le maintien de celle-ci dépend aussi d'une autre famille de facteurs de croissance, les TGF-β, par l'intermédiaire de leur sous-groupe des BMP (Bone morphogenic protein). Il n'est pas encore établi si les FGF et les

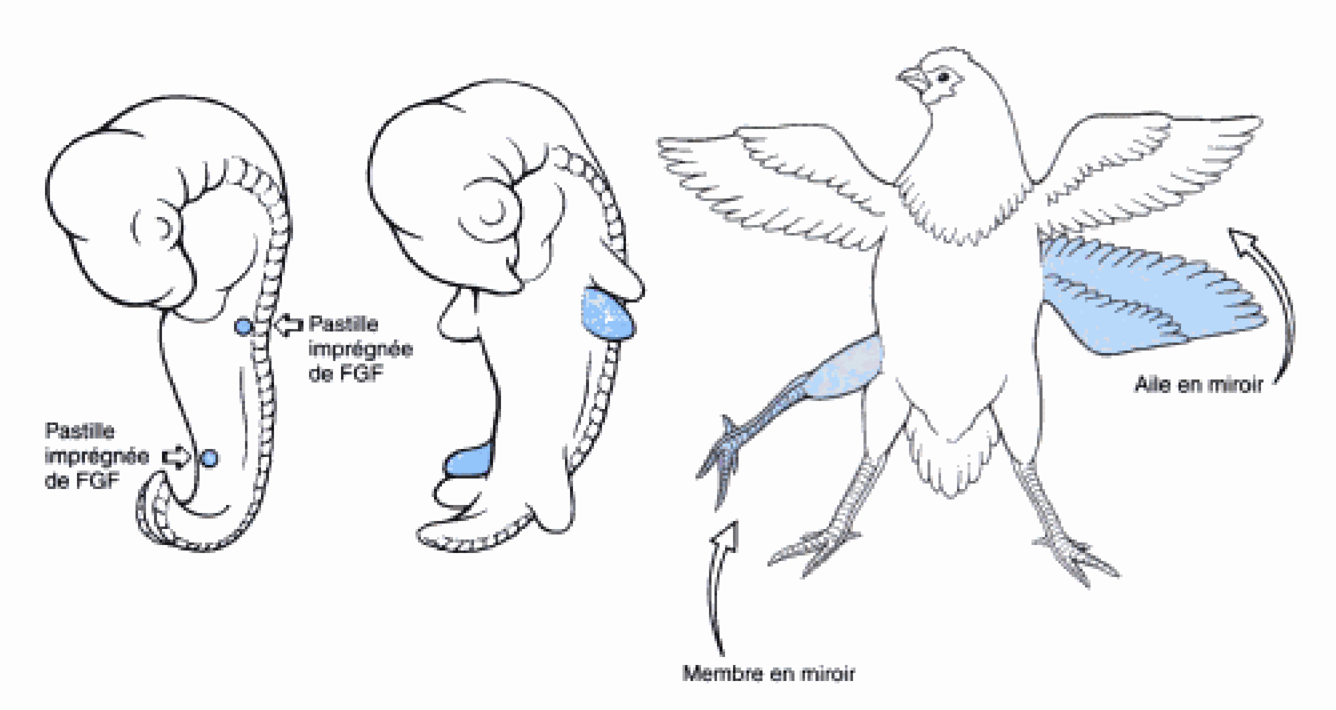


Fig. 11.19 Des pastilles imprégnées de FGF produisent des membres surnuméraires. FGF= fibroblast growth factor.



Fig. 11.20 Hybridation in situ montrant que l'ARNm codant le fibroblast growth factor-8 (FGF-8) est exprimé dans l'ectoderme avant l'apparition du bourgeon de membre (notez membre inférieur) puis, qu'il est alors discrètement présent dans la crête ectodermique apicale (CEA) au cours du développement ultérieur (notez membre supérieur). (Photographie aimablement fournie par Sheila Bell et W. Scott.)

BMP agissent de manière indépendante ou à travers une voie séquentielle qui maintient la CEA.

L'identité des éléments squelettiques le long de l'axe proximo-distal survient pendant la résidence d'une cellule dans la zone de progrès

Un rôle spécifique de la CEA et, de ce fait, probablement aussi des FGF, est le maintien d'une zone active de prolifération, appelée **zone de progrès**, dans le mésenchyme, à l'extrémité distale du membre. Il s'agit d'une bande étroite de mésenchyme, d'environ 300 µm de largeur, où l'on admet que les cellules acquièrent une **information de position** qui les informe sur leur destinée finale, le long de l'axe proximo-distal. Les cellules qui quittent la zone de progrès, après y avoir séjourné quelque peu, sont appelées à former des structures proximales, comme l'humérus. Les cellules qui y séjournent plus longtemps donnent naissance à des éléments distaux, comme les phalanges. Le mécanisme d'acquisition de l'information sur la position au cours du séjour dans la zone de progrès n'est pas connu. Un mécanisme d'horlogerie par lequel une cellule compte le nombre de ses divisions mitotiques a été proposé à la fin des années 1970 mais n'a jamais pu être confirmé ou infirmé.

Les gènes *Hox* sont exprimés de manière régionale dans le bourgeon de membre

Comme décrit dans les chapitres 3 et 4, quatre groupes de gènes *Hox* sont exprimés chez les vertébrés (y compris l'homme), dans une séquence 3' à 5', le long de l'ADN de quatre chromosomes. En outre, les membres de la plupart de ceux du groupe 5', *Hoxd* et *Hoxa* (9 à 13) sont exprimés dans une cascade de transcription, de distal à proximal, dans le bourgeon de membre en croissance (Fig. 11.21). Finalement, l'expression de chacun des gènes *5 Hoxd* (avec ceux du groupe *Hoxa*) peut être mise en corrélation avec le développement des éléments squelettiques spécifiques des segments des membres supérieur et inférieur. Par exemple, dans le membre supérieur, *Hoxd-9* est exprimé dans le segment à l'origine de la scapula ; *Hoxd-9* et *Hoxd-10*, dans le bras (contenant l'humérus) ; *Hoxd-9*, *Hoxd-10* et *Hoxd-11*, dans l'avant-bras et la partie proximale du poignet (contenant l'ulna, le radius et la rangée proximale des os du carpe) ; *Hoxd-9*, *Hoxd-10*, *Hoxd-11*, *Hoxd-12*, dans le segment distal du poignet (rangée distale des os du carpe) et *Hoxd-9*, *Hoxd-10*, *Hoxd-11*, *Hoxd-12 et Hoxd-13*, dans la main et les doigts (contenant les métacarpiens et les phalanges ; Fig. 11.22).

Un test direct du rôle développemental de l'expression du gène *Hox* dans la différenciation proximo-distale du membre est fourni par le double knock-out des gènes *Hoxa-11* et *Hoxd-11*. Alors que l'altération de l'un ou l'autre de ces gènes a des effets discrets sur la morphologie du squelette, la double mutation nulle de *Hoxa-11* et *Hoxd-11* a pour effet de provoquer l'absence complète de l'ulna et du radius. Un autre test direct de l'action de la régulation du gène *Hox* dans la différenciation des segments de membre est fourni par la mutation spontanée de *Hoxd-13* chez l'homme et décrite dans la section des applications cliniques, ci-dessus. Chez ces sujets, l'altération de l'expression de *Hoxd-13* transforme l'apparition des

métacarpiens en os du carpe et celle des métatarsiens en os du tarse (voir Fig. 11.14)

Bien entendu, la séquence de l'activation des gènes régulateurs n'est pas aussi simple que celle décrite. Il a été montré, par exemple, que chacun des gènes *Hoxa* et *Hoxd* est contrôlé par au moins trois phases indépendantes et que chacune d'elles coïncide avec la spécification de chaque segment du membre supérieur (bras, avant-bras et main).

Des expériences de transplantation suggèrent que la différenciation crânio-caudale du membre dépend d'un gradient morphogène

La série classique des expériences sur la différenciation crânio-caudale des membres a été réalisée dans les années 1960, à partir de bourgeons d'aile de poulet. Lorsqu'une petite parcelle de tissu est transplantée du bord caudal d'un bourgeon d'aile d'un donneur vers le bord antérieur d'un receveur, la moitié crâniale du bourgeon de l'aile forme des doigts surnuméraires qui sont l'image en miroir des normaux de la moitié caudale du bourgeon (Fig. 11.23). Des chercheurs ont proposé que le fragment de tissu transplanté produit une substance morphogène, ou **morphogène**, qui diffuse pour établir un gradient à travers le bourgeon de l'aile et déterminer quel doigt serait induit dans chaque position : une grande concentration de morphogène induirait le doigt 4 et des concentrations progressivement plus faibles, les doigts 3 et 2. (Les doigts 1 et 5 ne se forment pas dans l'aile du poulet.) La région caudale, responsable de cette activité de détermination des doigts, a été appelée **zone d'activité polarisante** (ZAP) (voir Fig. 11.23).

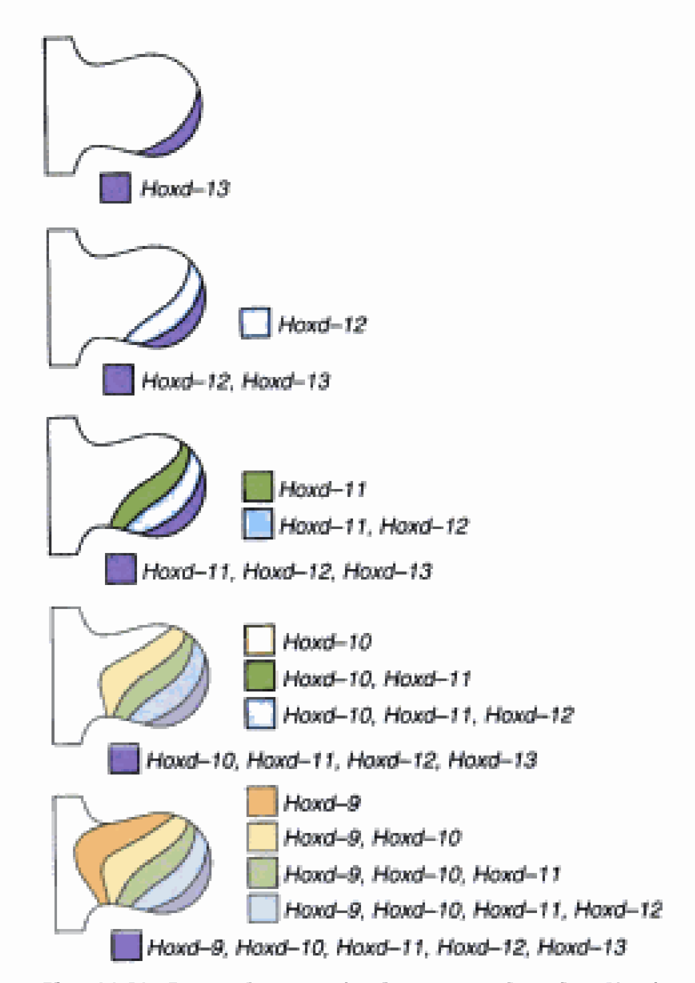
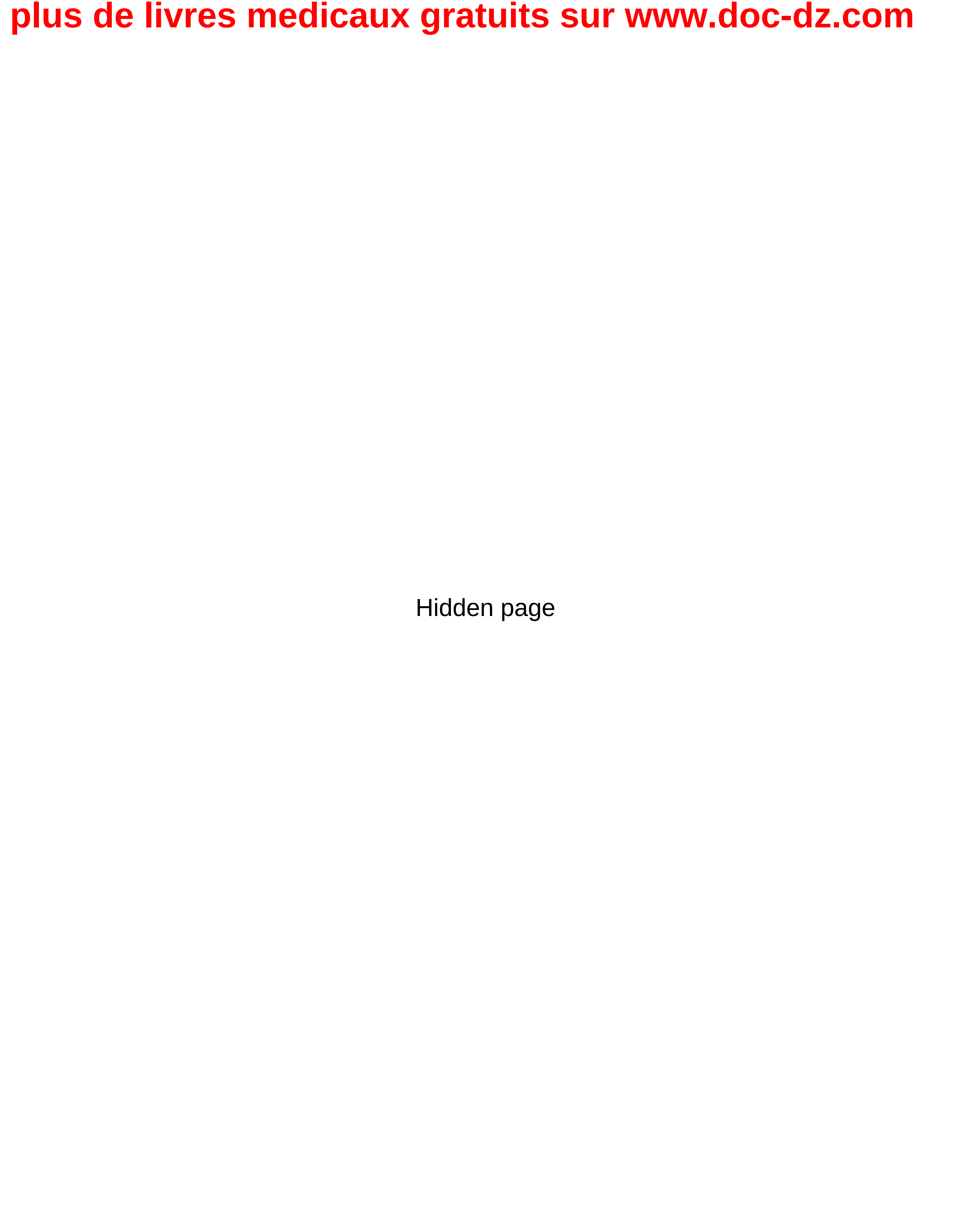


Fig. 11.21 Expression proximale progressive des *Hoxd*. (Modifié d'après Izpisua-Belmonte JC, Duboule D. 1992. Homeobox genes and pattern formation in the vertebrate limb. Dev Biol 152 : 26.)

Sonic hedgehog joue un rôle pivot dans le schéma crânio-caudal du bourgeon de membre

Un candidat définitif pour la fonction de polarisation de la ZAP est la protéine **sonic hedgehog (SHH)**, un facteur identifié chez l'embryon de poulet et de mammifère et dont le gène a été cartographié sur le chromosome humain 7q (voir Ch. 3, 4, 9 et 12).

Chez les poulets et les souris, le bourgeon de membre *Shh* est normalement exprimé de manière endogène, uniquement dans la région caudale du mésenchyme du bourgeon, dans la région ZAP. En outre, *Shh* est exprimé, de manière ectopique, au bord crânial des bourgeons de membres inversés, en réponse à l'induction par des billes imprégnées de FGF-4 (Fig. 11.24*A*). Shh est également exprimé aux bords crânial et caudal des bourgeons de membre de souris mutantes Luxoid ; de telles souris sont caractérisées par une polydactylie en miroir (voir Fig. 11.24*B*). Effectivement, plusieurs autres souris mutantes, exprimant la polydactylie en miroir, ont également une duplication de l'expression *Shh* dans une ZAP ectopique, au bord crânial du bourgeon de membre. Peut-être, la forte évidence que la protéine SHH supporte le schéma crânio-caudal dérive de ces études d'expression ectopique. La greffe d'une bille chargée de Shh, dans le mésenchyme antérieur d'un bourgeon d'aile de poulet, l'infection de celui-ci par un rétrovirus expri-


plus de livres medicaux gratuits sur www.doc-dz.com
Hidden page

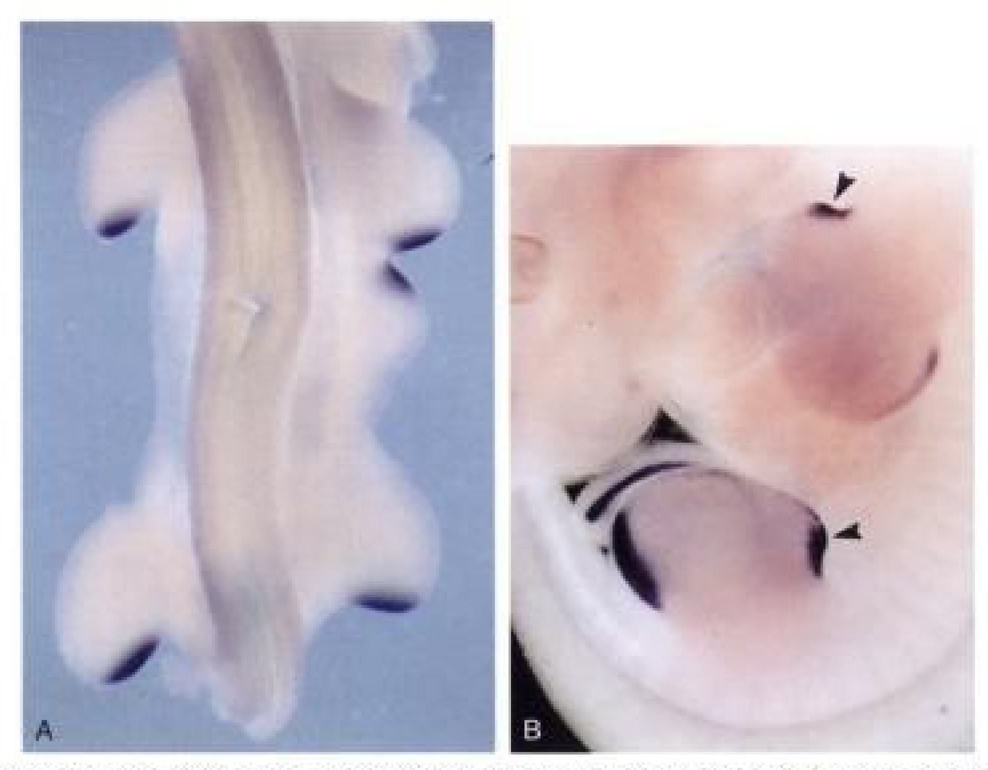


Fig. 11.24 *A*, Montage d'une hybridation in situ (sonic hedge hog [Shh] ARNm) montrant l'expression de Shh dans l'embryon de poulet, 48 heures après l'application d'une pastille de FGF-2, comme dans la figure 2 de Cohn et al (1995). Cell 80 : 739 (avec la permission de Martin J. Cohn.). *B*, Hybridation in situ montrant Shh et ARNm de FgF-4 dans la ZAP caudale normale et ectopique crâniale (têtes de flèche). (De Chan DC, Laufer E, Tabin C, Leder P. 1995. Polydactylous limb in Strong's Luxoid mice result from ectopic polarizing activity. Development 121 : 1971.)

mant *Shh* ou le placement d'une pastille de cellules exprimant *Shh*, dans le mésenchyme antérieur, peuvent toutes induire la forme polarisée des doigts, comme une greffe de tissu ZAP.

Tout ceci mis ensemble suggère que la protéine SHH est un facteur responsable du schéma de différenciation crânio-caudal. Comment exécute-t-elle cette tâche ? Apparemment pas en formant un gradient, comme supposé après les premières expériences de transplantation. L'expression de la protéine SHH semble limitée au mésoderme postérieur où elle est produite. Le concept de non-gradient est encore renforcé par la modification expérimentale de SHH qui consiste à créer une membrane qui empêche la protéine de quitter la cellule et de diffuser vers des sites éloignés. Cette membrane a pour SHH la même activité polarisante que la molécule endogène, indiquant que l'initiation du schéma crânio-caudal commence localement. Une cible directement en aval du signal SHH, Gli-3, un facteur de transcription, qui est muté dans la polydactylie clinique préaxiale (crâniale) (céphalopolysyndactylie de Greig, voir tableau 11.3) a été trouvé en gradient à travers l'extension crânio-caudale de l'aile de poulet ; comment ce gradient se met en place demeure inconnu.

Le schéma dorso-ventral du bourgeon de membre est contrôlé par Wnt-7a et Engrailed-1

La fonction du membre *Wnt-7a* de la famille wnt, associé à la surface cellulaire et à la matrice extracellulaire, dans la différenciation dorso-ventrale des membres est implicite par son expression restreinte dans l'ectoderme dorsal du bourgeon de membre. En outre, si, chirurgicalement, on retourne l'ectoderme recouvrant le bourgeon de membre, la polarité dorso-ventrale des éléments squelettiques est également inversée. En accord avec cette observation, des transformations dorsales à ventrales importantes apparais-

Hidden page

La perte de cellules par mort programmée est nécessaire au développement normal du membre des vertébrés

La perte de cellules par des organes ou des tissus est un fait banal dans les embryons de vertébrés. Ces épisodes sont appelés **mort cellulaire programmée** parce qu'ils surviennent uniformément au même moment et au même endroit au cours du développement d'un organe. De nombreux cas de ce genre surviennent au cours du développement des membres. L'exemple le mieux connu correspond à la perte de tissu dans la main et le pied où, de toute évidence, les tissus interdigitaux sont supprimés pour libérer les doigts et les orteils et leur permettre d'acquérir leurs fonctions. L'absence de cette mort cellulaire programmée peut se voir dans le pied palmé du canard, spécialisé dans la natation et l'existence d'une syndactylie des tissus mous est une observation courante en clinique. De nombreuses évidences expérimentales indiquent que les molécules responsables de cette cascade d'événements conduisant à la mort cellulaire appartiennent à la sous-famille des BMP de la famille des TGF-β. Des manipulations qui augmentent l'activité des BMP conduisent à une mort cellulaire programmée accrue dans les zones de nécrose interdigitales (ZNI) alors que la réduction de cette même activité prévient la mort cellulaire dans les ZNI, aboutissant à la formation de doigts palmés.

D'autres épisodes de mort cellulaire dans la morphogenèse des membres s'observent au niveau de la CEA et au niveau du mésenchyme antérieur et postérieur. Ici encore, les BMP sont apparues d'importance sur la voie signalant aux cellules de disparaître. La fonction développementale de ces épisodes est moins claire. On pense que la mort cellulaire programmée au niveau de la CEA pourrait moduler l'activité inductive du mésenchyme sous-jacent. La mort cellulaire dans le mésenchyme antérieur a été mise en rapport avec la morphogenèse des doigts, l'absence de cet épisode conduisant à la polydactylie antérieure (préaxiale). Des tératogènes, et plus spécialement l'acide rétinoïque, ont été postulés comme agissant sur la dimension du phénomène de mort cellulaire programmée.

La très grande vitalité des recherches dans le domaine du développement des membres promet de nouvelles découvertes significatives

Malgré les progrès stupéfiants en biologie du développement, de nombreuses questions intrigantes demeurent sans réponse. Par exemple, quel rôle joue la vitamine A ou l'acide rétinoïque dans le développement normal d'un membre et comment s'opère l'interaction avec d'autres facteurs régulateurs ? Quelles sont les autres molécules qui agissent de concert avec le signal de dorsalisation WNT-7A et quelles sont les cibles en aval de WNT-7A et LMX-1 ? En d'autres termes, comment le schéma dorso-ventral des segments proximaux du membre antérieur est-il contrôlé ? Un domaine intéressant de recherche, pas encore exploré complètement, est le mécanisme de régénération du membre, chez les amphibiens, et ses rapports possibles avec le développement du membre chez les êtres plus évolués.

LECTURES CONSEILLÉES

Embryologie descriptive

Bardeen CR, Lewis WH. 1901. Development of the limbs, body wall, and back in man. Am J Anat 1 : 1

Bowen R, Hinchliffe JR, Horder TJ, Reeve AMF. 1989. The fate map of the chick forelimb-bud and its bearing on hypothesized developmental control mechanims. Anat Embryol 179 : 269

Brookes M. 1955. The vascularization of long bones in the human fetus. J Anat 92 : 261

Carrington JL, Fallon JF. 1988. Initial budding is independent of apical ectodermal ridge activity : evidence from a limbless mutant. Development 104 : 361

Chevallier A, Kieny M, Mauger A. 1977. Limb-somite relationship : origin of the limb musculature. J Embryol Exp Morphol 41 : 245

Christ B, Jacob HJ. 1980. Origin, distribution, and determination of chick limb bud mesenchymal cells. p. 67. *In* Merker H-J, Nau H, Neubert D (eds) : Teratology of the Limbs. Walter D. Gruyter, Berlin

Christ B, Jacob HJ, Jacob M. 1977. Experimental analysis of origin of the wing musculature in avian embryos. Anat Embryol 150 : 171

Christ B, Jacob HJ, Jacob M, Brand B. 1986. Principles of hand ontogenesis in man. Acta Morphol Neerl-Scand 24 : 249

Cohn MJ, Bright PE. 1999. Molecular control of vertebrate limb development, evolution of congenital

malformations
Gardner E. 1968. The embryology of the clavicle. Clin Orthop 58 : 9
Heine UI, Munoz EF, Flanders KC, et al. 1987. Role of transforming growth factor-ß in the development of the mouse embryo. J Cell Biol 105 : 2861
Hinrichsen KV, Jacob HJ, Jacob M, et al. 1994. Principles of ontogenesis of leg and foot in man. Ann Anat 176 : 121
Honig MG, Lance-Jones C, Landmesser L. 1986. The development of sensory projection patterns in embryonic chick hind-limb under experimental conditions. Dev Biol 118 : 532
Jacob M, Christ B, Jacob HJ. 1980. On the migration of myogenic stem cells into the prospective wing region of chick embryos. Anat Embryol 153 : 179
Kelley RO. 1985. Early development of the vertebrate limb : an introduction to morphogenetic tissue interactions using scanning electron microscopy. Scanning Microsc II : 827
Kelley RO, Fallon JF. 1981. The developing limb : an analysis of interacting cells and tissues in a model morphogenetic system. p. 49. *In* Connelly TG, Brinkley LL, and Carlson BM (eds) : Morphogeneis and Pattern Formation. Raven Press, New York
Kieny M, Chevallier A. 1979. Anatomy of tendon development in the embryonic chick wing. J Embryol Exp Morphol 49 : 153
Landmesser L. 1988. Peripheral guidance cues and the formation of specific motor projections in the chick. p. 121. *In* Easter SS Jr, Berald KF, Carlson BM (eds) : From Message to Mind. Sinauer Associates, Inc, Sunderland, MA
Landmesser L, Honig MG. 1986. Altered sensory projections in the chick hind limb following the early removal of motoneurons. Dev Biol 118 : 511
Lehnert SA, Akhurst RJ. 1988. Embryonic expression pattern of TGF-beta type 1 RNA suggests both paracrine and autocrine mechanisms of action. Development 104 : 263
Muneoka K, Wanek N, Bryant SV. 1989. Mammalian limb bud development : in situ fate maps of early hindlimb buds. J Exp Zool 249 : 50
Noback CR, Robertson GG. 1951. Sequences of appearance of ossification centers in the human skeleton during the first five prenatal months. Am J Anat 89 : 1
O'Rahilly R, Gray DJ, Gardner E. 1957. Chondrification in the hands and feet of staged human embryos. Contrib Embryol Carnegie Inst 36 : 183
O'Rahilly R, Meyer DB. 1956. Roentgenographic investigation of the human skeleton during early fetal life. Am J Roentgenol 76 : 455
O'Rahilly R, Muller F. 1987. Development stages in human embryos. Carnegie Inst Wash Publ 637 : 1
Rubin L, Saunders JW Jr. 1972. Ectodermal-mesodermal interactions in the growth of limb buds in the chick embryo : constancy and temporal limits of the ectodermal induction. Dev Biol 28 : 94
Rutz R, Haney C, Hauschka S. 1982. Spatial analysis of limb bud myogenesis : a proximodistal gradient of muscle colony-forming cells in chick embryo leg buds. Dev Biol 90 : 399
Saunders JW. 1948. The proximo-distal sequence of origin of the parts of the chick wing and the role of ectoderm. J Exp Zool 108 : 363
Saunders JW, Gasseling MT. 1983. New insights into the problem of pattern regulation in the limb bud of the chick embryo. p. 67. *In* Fallon JF, and Caplan AI (eds) : Limb Development and Regeneration. Part A. Alan R Liss, New York
Solursh M, Drake C, Meier S. 1987. The migration of myogenic cells from the somites at the wing level in avian embryos. Dev Biol 121 : 389
Sporn MB, Roberts AB. 1989. Transforming growth factor-ß : multiple actions and potential clinical applications. JAMA 262 : 938
Stephens TD, Beier RLW, Bringhurst DC, et al. 1989. Limbness in the early chick embryo lateral plate. Dev Biol 133 : 1
Summerbell D, Honig LS. 1982. The control of pattern across the antero-posterior axis of the chick limb bud by a unique signaling region. Am Zool 22 : 105
Summerbell D, Lewis JH, Wolpert L. 1973. Positional information in chick limb morphogenesis. Nature 244 : 492
Tosney K, Landmesser LT. 1984. Pattern and specificity of axonal outgrowth following varying degrees of chick limb bud ablation. J Neurosci 4 : 2518
Tosney K, Watanabe M, Landmesser L, Rutishauser U. 1986. The distribution of NCAM in the chick hindlimb during axon outgrowth and synaptogenesis. Dev Biol 114 : 437
Wachtler F, Christ B, Jacob HJ. 1982. Grafting experiments on determination and migratory behavior of presomitic, somitic, and somatopleural cells in avian embryos. Anat Embryol 164 : 369
Wolpert L. 1978. Pattern formation in biological development. Sci Am 239 : 154
Wolpert L. 1981. Cellular basis of skeletal growth during development. Br Med Bull 37 : 215

Applications cliniques

Bhat BV, Ashok BA, Puri RK. 1987. Lobster claw hand and foot deformity in a family. Indian Pediatr 24 : 675
Brown KS, Cranley RE, Greene R, et al. 1981. Disproportionate micromelia (*Dmm*) : an incomplete dominant mouse dwarfism with abnormal cartilage matrix. J Embryol Exp Morphol 62 : 165
Collins MD, Fradkin R, Scott WJ. 1990. Induction of postaxial forelimb ectrodactyly with anticonvulsive agents in A/J mice. Teratology 41 : 61
Cusic AM, Dagg CP. 1985. Spontaneous and retinoic acid-induced postaxial polydactyly in mice. Teratology 31 : 49
D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, Folkman J. 1994. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. Proc Natl Acad Sci USA 91 : 4082
Ehninger G, Eger K, Struhler A, Schuler U. 1993. Thalidomide — the need for a new clinical evaluation of an old drug. Bone Marrow Transplant 12

(suppl 3) : S26
Elmer WA, Pennybacker MF, Knudsen TB, Kwasigroch TE. 1988. Alterations in cell surface galactosyltransferase activity during limb chondrogenesis in *Brachypod* mutant mouse embryos. Teratology 38 : 475
Graham JM. 1985. The association between limb anomalies and spatially-restricting uterine environments. Prog Clin Biol Res 163c : 99
Hartwig NG, Vermeij-Keers C, De Vies HE, et al. 1989. Limb body wall malformation complex : an embryologic etiology ? Hum Pathol 20 : 1071
Higginbottom MC, Jones KL, Hall BD, Smith DW. 1979. The amniotic band disruption complex : timing of amniotic rupture and variable spectra of consequent defects. J Pediatr 95 : 544
Jaeggi E, Kind C, Morger R. 1990. Congenital scalp and skull defects with terminal transverse limb anomalies (Adams-Oliver syndrome) : report of three additional cases. Eur J Pediatr 149 : 565
Klein KL, Scott WJ, Wilson JG. 1981. Aspirin-induced teratogenesis : a unique pattern of cell death and subsequent polydactyly in the rat. J Exp Zool 216 : 107
Knudsen TB, Kochhar DM. 1981. The role of morphogenetic cell death during abnormal limb-bud outgrowth in mice heterozygous for the dominant mutation *He-mimelia-extra toe (Hmx)*. J Embryol Exp Morphol 65 : 289
Kocher W, Kocher-Becker U. 1980. Bilaterally symmetric and asymmetric realization of limb malformations. p. 259. *In* Merker HJ, Nau H, and Neubert D (eds) : Teratology of the limbs. Walter de Gruyter, Berlin
Kochhar DM. 1985. Cellular expression of a mutant gene (*cmd/cmd*) causing limb and other defects in mouse embryos. Prog Clin Biol Res 163c : 131
Lenz W. 1988. A short history of thalidomide embryopathy. Teratology 38 : 203
Lenz W, Knapp K. 1962. Foetal malformation due to thalidomide. German Med Monthly 7 : 253
Merker H-J. 1977. Considerations of the problem of critical period during development of the limb skeleton. Birth Defects Orig Artic Ser 13 : 179
Mundlos S, Mulliken JB, Abramson, DL, et al. 1996. Genetic mapping of cleidocranial dysplasia and evidence of a microdeletion in one family. Hum Mol Genet 4 : 71
Muragaki Y, Mundlos S, Upton J, Olsen B. 1996. Altered growth and branching patterns in synpolydactyly caused by mutations in *HOXD13*. Science 272 : 548
Neubert R, Helge H, Neubert D. 1995. Thalidomide and the immune system. 4. Down-regulation of the CD-26 receptor, probably involved in the binding of HIV components to T cells in primates. Life Sci 56 : 407
Neubert R, Hinz N, Thiel R, Neubert D. 1995. Down-regulation of adhesion receptors on cells of primate embryos as a probable mechanism of the teratogenic action of thalidomide. Life Sci 58 : 295
Olsen B. 1995. Mutations in collagen genes resulting in metaphyseal and epiphyseal dysplasias. Bone 17 : 45S
O'Rahilly R. 1985. The development and classification of anomalies of the limbs in the human. Prog Clin Biol Res 163c : 85
Regemorter NV, Milare J, Ramet J, et al. 1982. Familial ectrodactyly and polydactyly : variable expressivity of one single gene-embryological considerations. Clin Genet 22 : 206
Rooze MA. 1977. The effects of the *Dh* gene on limb morphogenesis in the mouse. Birth Defects Orig Artic Ser 13 : 69
Ruffing L. 1977. Evaluation of thalidomide children. Birth Defects Orig Artic Ser 13 : 287
Satre MA, Kochhar DM. 1989. Elevations in the endogenous levels of the putative morphogen retinoic acid in embryonic mouse limb-buds associated with limb dysmorphogenesis. Dev Biol 133 : 529
Scott WJ. 1985. Asymmetric limb malformations induced by drugs or mutant genes. Prog Clin Biol Res 163c : 111
Silengo MC, Biagli M, Bell GL, et al. 1987. Triphalangeal thumb and brachyectrodactyly syndrome. Clin Genet 31 : 13
Sulik K, Dehart DB. 1988. Retinoic-acid-induced limb malformations resulting from apical ectodermal ridge death. Teratology 37 : 527
Torpin R. 1968. Amniochorionic mesoblastic fibrous strings and amniotic bands. Am J Obstet Gynecol 91 : 65
Van Allen MI, Curry C, Gallagher L. 1987. Limb body wall complex. I. Pathogenesis. Am J Med Genet 28 : 529
Viljoen DL, Kidson SH. 1990. Mirror polydactyly : morphogenesis based on a morphogen gradient theory. Am J Med Genet 35 : 229
Weaver T, Scott WJ. 1984. Acetazolamide teratogenesis : interaction of maternal metabolic and respiratory acidosis in the induction of ectrodactyly in C57BL/6J mice. Teratology 30 : 195
Wulfsberg EA, Mirkinson LJ, Meister SJ. 1993. Autosomal dominant tetramelic postaxial oligodactyly. Am J Med Genet 46 : 579

Principes expérimentaux

Bitgood MJ, McMahon AP. 1995. Hedgehog and BMP genes are coexpressed at many diverse sites of cell-cell interaction in the mouse embryo. Dev Biol 172 : 126
Bryant SV. 1996. Digit induction by Henson's node and notochord involves the expression of shh but not RAR-β 2. Dev Biol 173 : 318
Bryant SV, Muneoka K. 1986. Views of limb development and regeneration. Trends Genet 2 : 153
Chan DC, Laufer E, Tabin C, Leder P. 1995. Polydactylous limbs in Strong's Luxoid mice result ectopic polarizing activity. Development 121 : 1971
Chan DC, Wynshaw-Boris A, Leder P. 1995. Formin isoforms are differentially expressed in the mouse embryo and are required for normal expression of fgf-4 and shh in the limb bud. Development 121 : 3151
Charite J, de Graaff W, Shen S, Deschamps J. 1994. Ectopic expression of *Hoxb-8* causes duplication

of the ZPA in the forelimb and homeotic transformation of axial structures. Cell 78 : 589

Chen Y, Dong D, Kostetskii I, Zile MH. 1996. Henson's node from vitamin A-deficient quail embryo induces chick limb bud duplication and retains its normal symmetric expression of sonic hedgehog (shh). Dev Biol 173 : 256

Cohn MJ, Bright PE. 1999. Molecular control of vertebrate limb development, evolution, and congenital malformations. Cell Tissue Res 296 : 3

Cohn MJ, Izpisua-Belmonte JC, Abud H, et al. 1995. Fibroblast growth factors induce additional limb development from the flank of chick embryos. Cell 80 : 739

Crossley PH, Martin GR. 1995. The mouse *Fgf8* gene encodes a family of polypeptides and is expressed in regions that direct outgrowth and patterning in the developing embryo. Development 121 : 439

Davis AP, Capecchi MR. 1994. Axial homeosis and appendicular skeleton defects in mice with targeted disruption of *hoxd-11*. Development 120 : 2187

Davis AP, Witte DP, Hsieh-Li Hm, et al. 1995. Absence of radius and ulna in mice lacking *hoxa-11* and *hoxd-11*. Nature 375 : 791

Dealy CN, Kosher RA. 1996. IGF-I and insulin in the acquisition of limb-forming ability by the embryonic lateral plate. Develop Biol 177 : 291

Dealy CN, Kosher RA. 1996. IGF-I, insulin and FGFs induce outgrowth of the limb buds of amelic chick embryos. Development 122 : 1323

Dolle P, Izpisua-Belmonte J-C, Falkenstein H, et al. 1989. Coordinate expression of the murine *Hox-5* complex homeobox-containing genes during limb pattern formation. Nature 342 : 767

Duboule D. 1993. The function of *Hox* genes in the morphogenesis of the vertebrate limb. Ann Genet 36 : 24

Fawcett D, Pasceri P, Fraser R, et al. 1995. Postaxial polydactyly in forelimbs of CRABP-II mutant mice. Development 121 : 671

Francis PH, Richardson MK, Brikell PM, Tickle C. 1994. Bone morphogenetic proteins and a signalling pathway that controls patterning in the developing chick limb. Development 120 : 209

Francis-West PH, Robertson KE, Ede DA, et al. 1995. Expression of genes encoding bone morphogenetic proteins and sonic hedgehog in talpid (ta3) limb buds : their relationships in the signalling cascade involved in limb patterning. Dev Dyn 203 : 187

Gould SE, Upholt WB, Kosher RA. 1995. Characterization of chick syndecan-3 as a heparan sulfate proteoglycan and its expression during embryogenesis. Dev Biol 168 : 438

Haramis AG, Brown JM, Zeller R. 1995. The limb deformity mutation disrupts the SHH/FGF-4 feedback loop and regulation of 5' *HoxD* genes during limb pattern formation. Development 121 : 4237

Hardy A, Richarson MK, Francis-West PH, et al. 1995. Gene expression, polarising activity skeletal patterning in reaggregated hind limb mesenchyme. Development 121 : 4329

Hayamizu TF, Bryant SV. 1994. Reciprocal changes in *Hox D13* and RAR-beta 2 expression in response to retinoic acid in chick limbs. Dev Biol 166 : 123

Helms J, Thaller C, Eichele G. 1994. Relationship between retinoic acid and sonic hedgehog, two polarizing signals in the chick wing bud. Development 120 : 3267

Hornbruch A, Wolpert L. 1986. Positional signalling by Henson's node when grafted to the chick limb bud. J Embryol Exp Morphol 94 : 257

Itoh N, Mina T, Mikawa T. 1996. Loss of fibroblast growth factor receptors is necessary for terminal differentiation of embryonic limb muscle. Development 122 : 291

Izpisua-Belmonte JC, Duboule D. 1992. Homeobox genes and pattern formation in the vertebrate limb. Dev Biol 152 : 26

Kochar DM. 1973. Limb development in mouse embryos. I. Analysis of teratogenic effects of retinoic acid. Teratology 7 : 289

Laufer E, Nelson CE, Johnson RL, et al. 1994. Sonic hedgehog and FGF-4 act through a signaling cascade and feedback loop to integrate growth and patterning of the developing limb bud. Cell 79 : 993

Lopez-Martinez A, Chang DT, Chiang C, et al. 1995. Limb-patterning activity and restricted posterior localization of the amino-terminal product of the Sonic hedgehog cleavage. Curr Biol 5 : 791

Lyons KM, Hogan BL, Robertson EJ. 1995. Colocalization of BMP7 and BMP2 RNAs suggests that these factors cooperatively mediate tissue interactions during murine development. Mech Dev 50 : 71

Maas RL, Zeller R,Woychik RP, et al. 1990. Disruption of formin-encoding transcripts in two mutant limb deformity alleles. Nature 346 : 853

MacArthur CA, Lawshe A, Xu J, et al. 1995. FGF-8 isoforms activate receptor splice forms that are expressed in mesenchymal regions of mouse development. Development 121 : 3603

MacCabe JA, Errick J, Sauders JW. 1974. Ectodermal control of the dorsoventral axis of the leg bud of the chick embryo. Dev Biol 36 : 69

Mahmud R, Bresnick J, Hornbruch A, et al. 1995. A role for FGF-8 in the initiation and maintenance of vertebrate limb bud outgrowth. Curr Biol 5 : 797

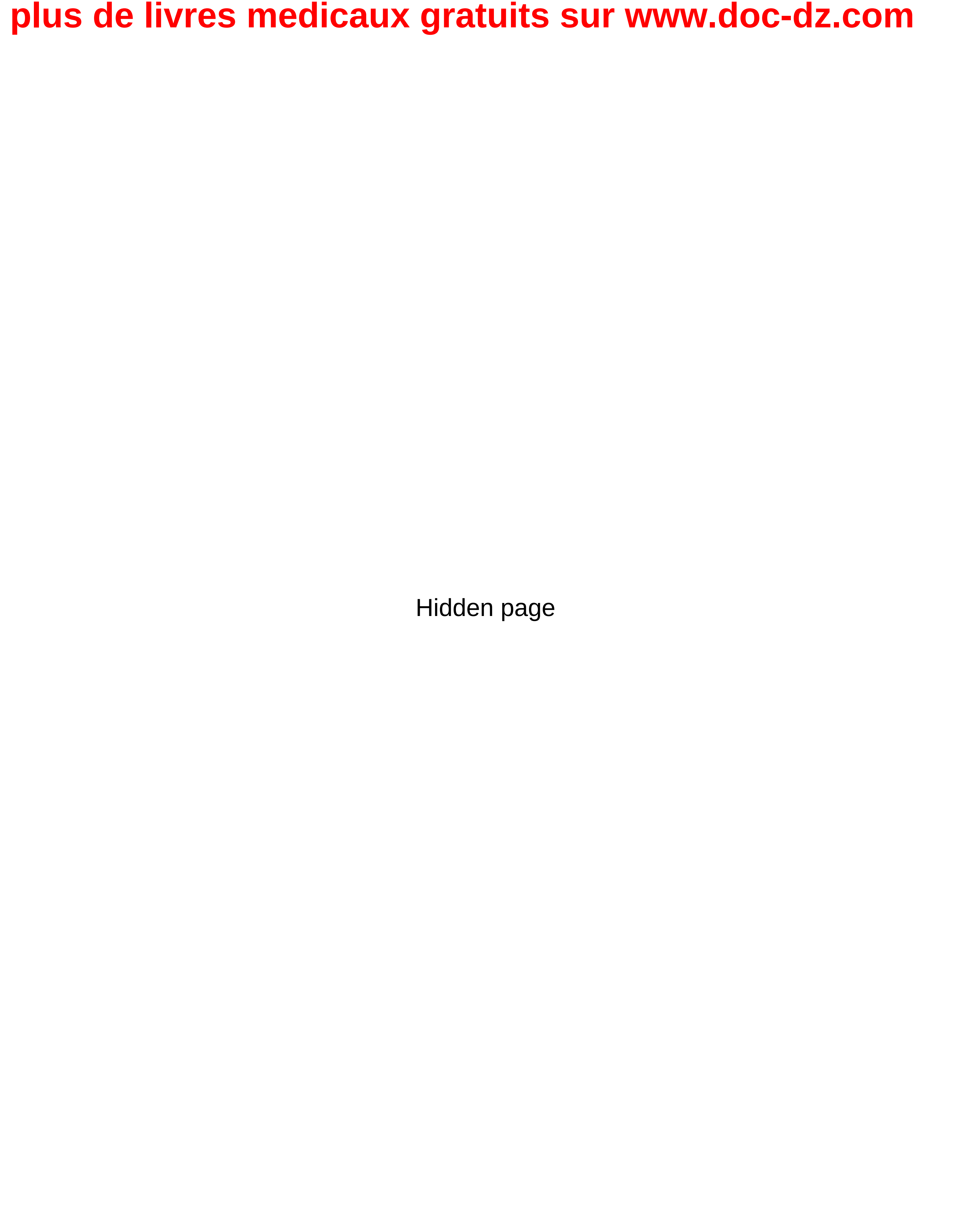
Marigo V, Roberts DJ, Lee SM, et al. 1995. Cloning, expression, and chromosomal location of SHH and IHH : two human homologues of the *Drosophila* segment polarity gene hedgehog. Genomics 28 : 44

Masuya H, Sagai T, Wakana S, et al. 1995. A duplicated zone of polarizing activity in polydactylous mouse mutants. Genes Dev 9 : 1645

McGinnis W, Garber RL, Wirz J et al. 1984. A homologous protein coding sequence in *Drosophila* homeotic genes and its conservation in other metazoans. Cell 37 : 403

McNeisch JD, Scott WJ, Potter SS. 1988. Legless, a novel mutation found in PHT1-1 transgenic mice. Science 241 : 837

Mima T, Ohuchi H, Noji S, Mikawa T. 1995. FGF can


plus de livres medicaux gratuits sur www.doc-dz.com
Hidden page

Dev 5 : 485

Yang Y, Niswander L. 1995. Interaction between the signaling molecules WNT7a and SHH during vertebrate limb development : dorsal signals regulate anteroposterior patterning. Cell 80 : 939

Yokouchi Y, Nakzato S, Yamamoto M, et al. 1995. Misexpression of *Hoxa-13* induces cartilage homeotic transformation and changes cell adhesiveness in chick limbs. Genes Dev 9 : 2509

Yuan H, Corbi N, Basilico C, Dailey L. 1995. Developmental-specificity activity of the FGF-4 enhancer requires the synergistic action of *Sox2* and *Oct3*. Genes Dev 9 : 2635

Zeller R, Jackson-Grusby L, Leder P. 1989. The limb deformity gene is required for apical ectodermal ridge differentiation and anteroposterior limb pattern formation. Genet Dev 3 : 1481

Zou H, Niswander L. 1996. Requirement for BMP signaling in interdigital apoptosis and scale formation. Science 272 : 738





Hidden page



Hidden page

12

Première Partie

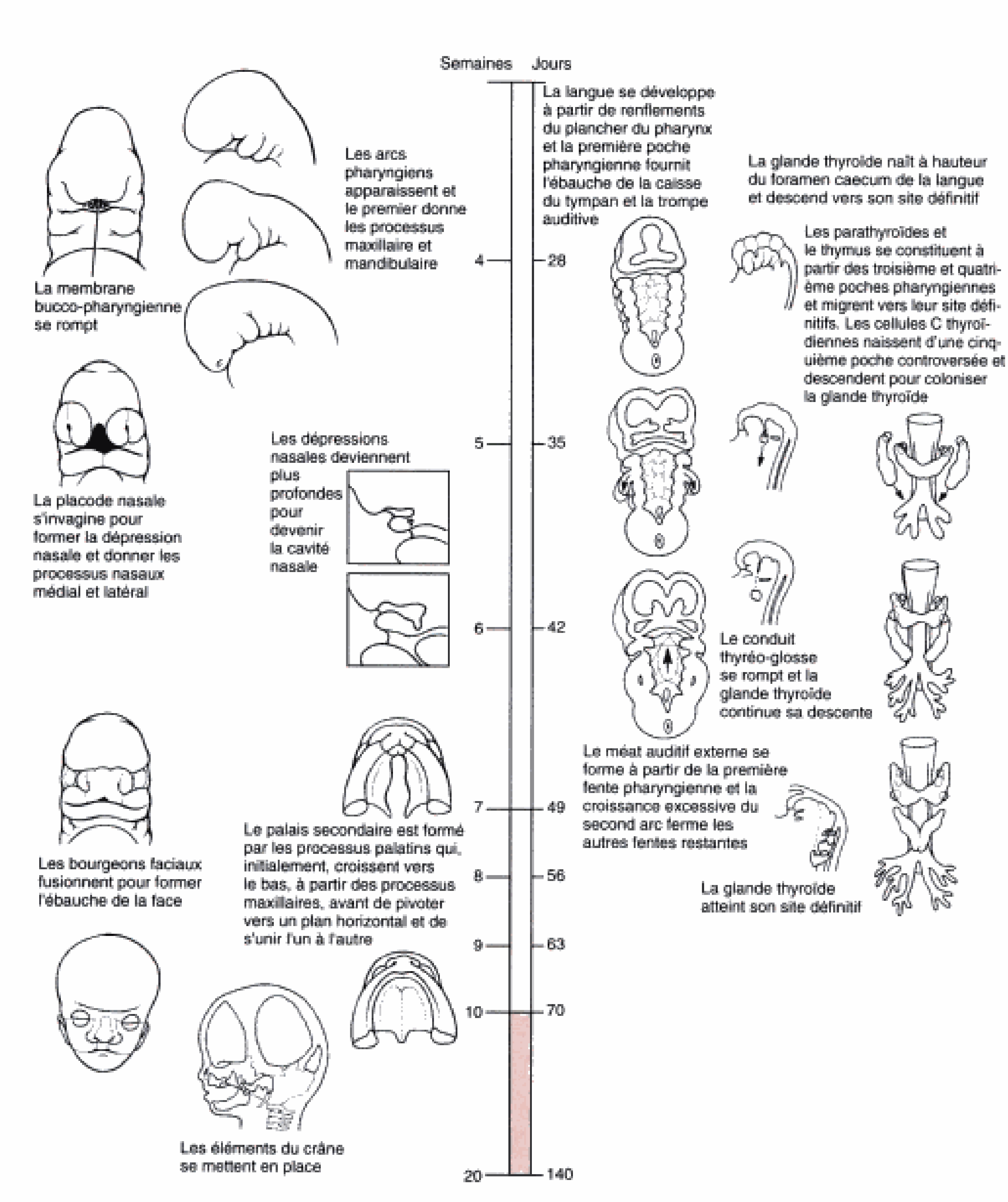
Développement de la tête et du cou

Résumé

Chez tous les vertébrés, le squelette de la tête et du pharynx comprend le **chondrocrâne** (**neurocrâne**), qui contient l' encéphale, les **capsules sensorielles**, qui abritent les organes olfactifs, les yeux et les oreilles internes, les **os de membrane**, qui forment la voûte du crâne, et le **viscérocrâne**, qui soutient les arcs pharyngiens et leurs dérivés. Le chondrocrâne des poissons primitifs protège l'encéphale et porte les trois paires de capsules sensorielles. Chez l'homme, le chondrocrâne s'ossifie pour donner naissance aux os de la base du crâne et les capsules sensorielles sont à l'origine de certains os des cavités nasales, des orbites et de parties de l'os temporal. Les os de membrane forment une armure secondaire supplémentaire qui fournit au crâne une voûte complète, dans une ligne évolutive qui mène des poissons à l'homme. Chez celui-ci, ils donnent la voûte du crâne. Les os de membrane s'ossifient directement, à partir de l'ectomésenchyme, sans passer par un précurseur cartilagineux.

Chez l'homme, cinq paires d'**arcs pharyngiens** apparaissent, de chaque côté de l'intestin pharyngien, à partir du jour 22. Ces formations correspondent aux arcs branchiaux 1, 2, 3, 4 et 6 des arcs branchiaux des vertébrés primitifs. Chaque arc a un revêtement extérieur d'ectoderme, un intérieur, d'endoderme ainsi qu'un axe mésenchymateux dérivé de la lame latérale tout en comprenant également des éléments issus des somitomères adjacents ou des somites ou encore de la crête neurale. Chaque arc contient un support cartilagineux, un arc artériel aortique (décrit dans le Ch. 8) et un nerf crânien (nerfs crâniens V, VII, IX et X). Les arcs sont séparés, extérieurement, par les **fentes pharyngiennes**, recouvertes d'ectoderme, et, intérieurement, par les **poches pharyngiennes**, tapissées par l'endoderme.

Les éléments du viscérocrâne dérivent, phylogénétiquement, des cartilages des arcs pharyngiens qui se développent, dans chacun de ceux-ci, à partir d'une condensation mésenchymateuse. Celle du premier arc est, en fait, d'origine ectomésenchymateuse, à partir de la crête neurale. Chez les vertébrés primitifs, le cartilage du premier arc fournit les os des mâchoires supérieure et inférieure. Chez les vertébrés supérieurs, y compris chez l'homme, les mâchoires sont presque entièrement d'origine membraneuse. Chez l'homme, le cartilage du premier arc fournit essentiellement le marteau et l'enclume de l'oreille moyenne. Le cartilage du deuxième arc, également d'origine ectomésenchymateuse, est à l'origine de l'étrier, du ligament stylo-hyoïdien et du bord supérieur de l'os hyoïde (Le bord inférieur de cet os provient des cellules de la crête neurale contenues dans le troisième arc.). Les éléments de soutien des deux derniers arcs proviennent du méso-



Échelle temps. Développement de la tête et du cou.

derme de la lame latérale et donnent les cartilages du larynx.

Les muscles associés au squelette de chaque arc proviennent de la migration du mésoderme des somitomères ou des somites. Les principaux muscles ainsi constitués sont les masticateurs, ceux de la mimique, du pharynx ainsi que les intrinsèques du larynx. Dans chaque arc, les muscles sont innervés par le nerf crânien correspondant.

La face humaine se constitue, entre la quatrième et la dixième semaine, par la fusion de cinq **bourgeons faciaux** : un impair, le **processus fronto-nasal**, une paire de **bourgeons maxillaires** et une paire de **bourgeons mandibulaires**. Ces quatre derniers constituent, respectivement, les régions dorsales et ventrales du premier arc pharyngien et sont à l'origine des mâchoires supérieure et inférieure. Le processus fronto-nasal forme le front et les tempes. De plus, il se couvre d'une paire d'épaississements ectodermiques, les **placodes nasales**. Le centre de chacune de celles-ci s'invagine pour devenir l'épithélium des gouttières nasales tandis que leur bord en relief donne le nez, la région du sillon sous-nasal (philtrum) de la lèvre supérieure et le palais primaire. Le palais secondaire se constitue à partir de processus qui croissent sur les bourgeons maxillaires. Certains sinus paranasaux apparaissent au cours de la vie fœtale alors que d'autres ne se développent qu'après la naissance. Le **pavillon de l'oreille** se constitue à partir de **six bourgeons auriculaires** situés en regard du bord des deux premiers arcs.

Le **méat auditif externe** naît de la première fente pharyngienne (celle qui sépare le premier arc du second) alors que la première poche pharyngienne donne la **caisse du tympan** de l'oreille moyenne et la **trompe auditive (Eustache)**. Les autres fentes pharyngiennes disparaissent normalement par suite du développement du second arc ; occasionnellement, elles peuvent persister sous forme de kystes cervicaux ou de fistules.

La langue apparaît sous forme de renflements de l'endoderme du plancher du pharynx. Les deux tiers antérieurs de la muqueuse linguale proviennent de bourgeons du premier arc tandis que le tiers postérieur est fourni par les troisième et quatrième arcs. Les muscles de la langue, au contraire, naissent de myocytes issus des somites occipitaux. De ce fait, les fibres motrices et sensitives de la langue appartiennent à des nerfs crâniens différents.

La glande thyroïde est, au départ, une invagination endodermique du **foramen caecum** de la langue qui s'allonge ensuite avant de se détacher de l'endoderme pharyngien pour migrer, enfin, vers sa situation définitive, ventrale et inférieure au larynx.

Chacune des poches pharyngiennes donne une structure de l'adulte. La première devient la caisse du tympan et la trompe auditive, comme indiqué ci-dessus ; la seconde donne les tonsilles palatines, la troisième, le thymus, la troisième et la quatrième, les glandes parathyroïdes inférieures et supérieures, respectivement. Une cinquième poche, controversée, serait à l'origine des cellules parafolliculaires de la glande thyroïde (corps ultimobranchial).

UNE TÊTE ET UN COU, SPÉCIALISÉS POUR LA PRÉHENSION ACTIVE, APPARAISSENT CHEZ LES PREMIERS VERTÉBRÉS : NOS ANCÊTRES AVAIENT DES TÊTES PETITES ET SIMPLES

Les vertébrés sont issus d'un groupe d'organismes, les **protochordés**, qui filtraient simplement l'eau pour se nourrir. Une structure prépondérante des protochordés vivants est représentée par une vaste **chambre pharyngienne** qui sert à la nutrition par filtration. Cette chambre est supportée par un édifice cartilagineux, la **corbeille branchiale**. L'eau et les particules en suspension sont amenées dans le pharynx par la bouche ; l'eau est évacuée par les **pores** ou **fentes branchiales**, situés de chaque côté du pharynx, tandis que les particules assimilables passent dans le tube digestif.

Quelques autres caractéristiques des vertébrés — notamment la présence de la notochorde, d'une musculature axiale segmentée et d'une tête — se développent probablement en réponse à la vie active des larves des protochordés. La plupart de ceux qui vivent actuellement sont sessiles (attachés à un socle) à l'état adulte mais leurs larves paraissent avoir toujours été mobiles. Une notochorde flanquée de muscles rend la natation possible et la concentration des organes des sens et du système nerveux central à l'extrémité conductrice de l'animal est à l'origine de la tête.

Les vertébrés les plus primitifs, les **poissons agnathes**, n'ont pas de mâchoire mobile. La plupart des formes éteintes se sont nourries par filtration ou de détritus (Fig. 12.1*A*) bien que celles encore en vie, comme la lamproie et les cyclostomes, continuent à sucer le sang et à se nourrir de détritus. Le cerveau des agnathes (qui est grand lorsqu'il est comparé à celui des protochordés) est abrité dans un **chondrocrâne** cartilagineux ou osseux, en connexion aussi bien avec la notochorde qui a persisté qu'avec la nouvelle colonne vertébrale (voir Fig. 12.1*A*). Le **squelette branchial** supporte les arcs branchiaux situés entre les fentes ou pores branchiaux et est également relié au chondrocrâne. Les arcs branchiaux portent les branchies au niveau desquelles le sang est oxygéné ; de ce fait, chacun de ces arcs reçoit une **artère de l'arc branchial** (voir ci-dessous et Ch. 8).

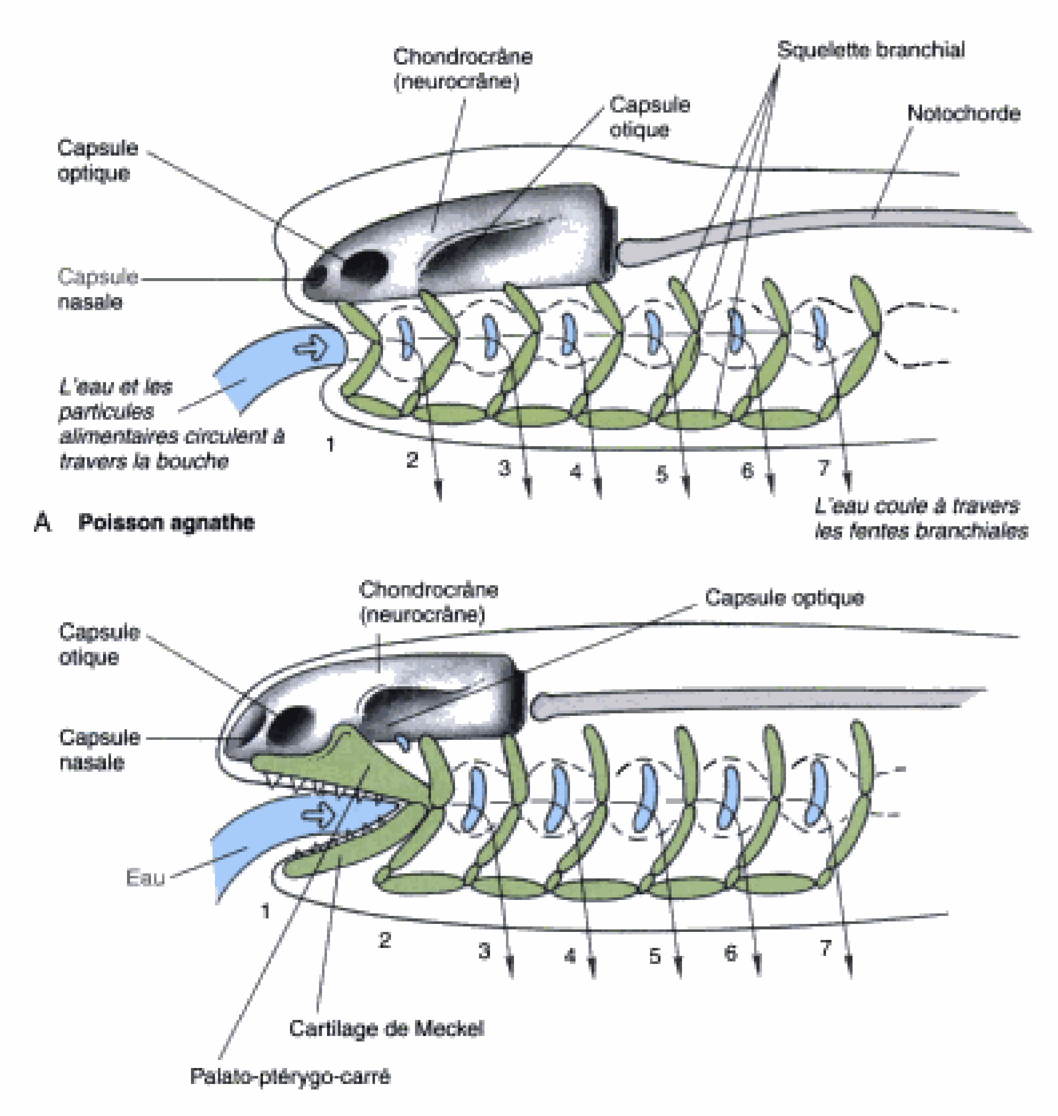


Fig. 12.1 Origine évolutive du crâne de l'homme à partir du squelette des arcs pharyngiens, du neurocrâne et des os dermiques des vertébrés primitifs. *A, B*, Les arcs pharyngiens de l'homme se sont transformés, à partir de l'appareil branchial (arcs branchiaux) des vertébrés primitifs. Les éléments squelettiques des arcs branchiaux sont à la base du développement de la mâchoire humaine et de la charpente du cou. *C, D*, Le cerveau en expansion, dans la lignée des poissons qui mènent à l'homme, était abrité dans un crâne formé en partie par le chondrocrâne, en partie par des os de membrane dérivés du derme. Ces derniers constituent également une grande partie du squelette facial, profondément remanié chez l'homme.

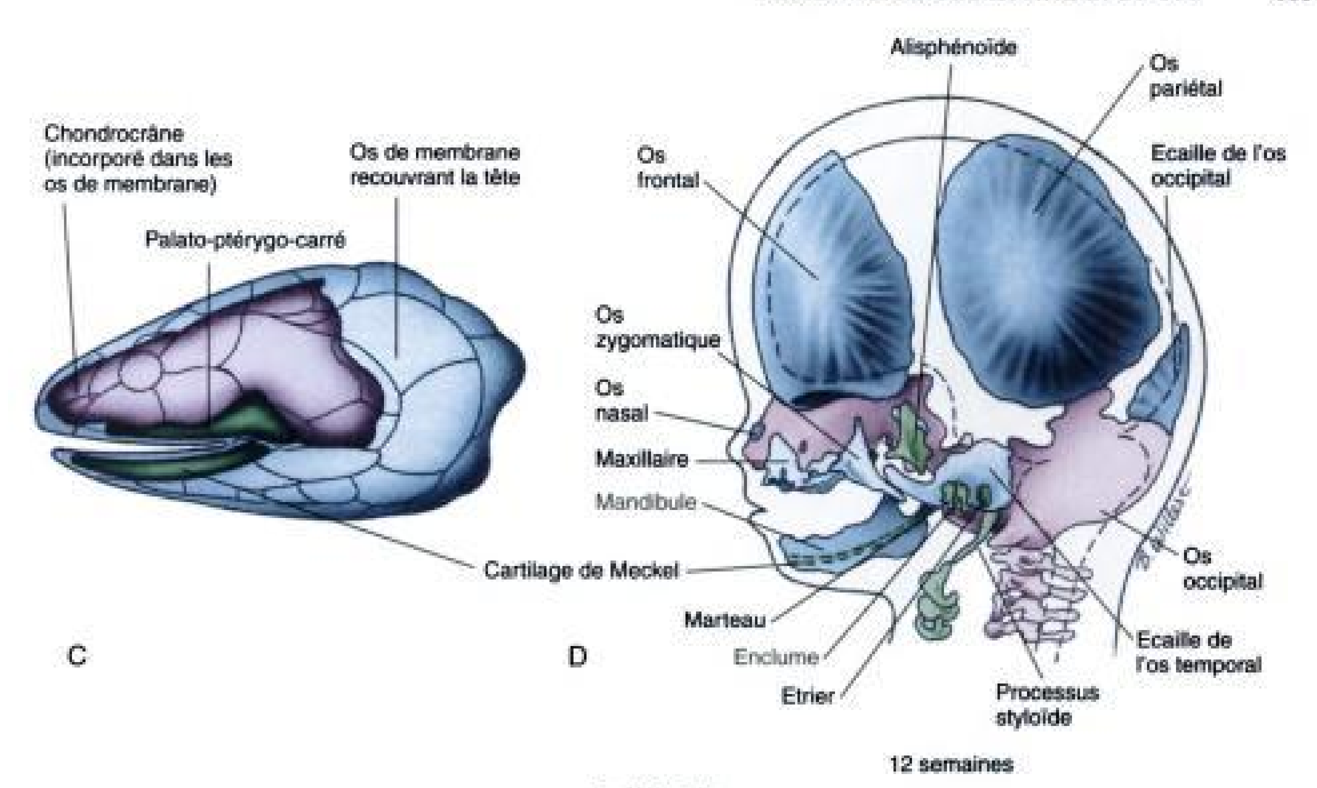


Fig. 12.1 Suite

Dans une lignée éteinte de poissons, le premier arc branchial est articulé et transformé par la suite en une paire de mâchoires supérieure et inférieure (voir Fig. 12.1*B*). Cette innovation rend possible la poursuite et la capture des proies vivantes. Les perfectionnements des appareils sensitif et propulseur, devenus nécessaires par cette nouvelle forme de vie, constituent des sollicitations supplémentaires pour le cerveau qui, de ce fait, s'accroît progressivement. Tous ces développements ont jeté les bases de l'évolution de la tête et du cou de l'homme.

LE CRÂNE HUMAIN COMPREND DEUX GROUPES DISTINCTS D'OS DÉRIVÉS DE PRÉCURSEURS PAR UNE ÉVOLUTION PROGRESSIVE

Le crâne des poissons comprend : (1) le **chondrocrâne**, qui contient le cerveau et contribue à la constitution des **capsules sensorielles** destinées à recevoir les organes olfactifs, les yeux et les oreilles internes ; (2) une armature externe d'**os de membrane (dermiques)** et (3) le **squelette viscéral** ou **viscérocrâne** qui supporte les arcs branchiaux et les mâchoires. Ces constituants peuvent encore être identifiés dans la genèse du crâne humain (voir Fig. 12.1*C*, *D*).

Le cerveau est enfermé dans le chondrocrâne et est recouvert par les os de membrane de la voûte du crâne

Le chondrocrâne des poissons primitifs est le précurseur de la **base du crâne** de l'homme. Chez ce dernier, comme chez les poissons, le chondrocrâne se constitue à partir de trois paires d'ébauches cartilagineuses — les **cartilages préchordaux (trabécules du crâne)**, les **cartilages hypophysaires** et les **cartilages parachordaux** — disposées en série, sous le cerveau, depuis la région orbito-nasale jusqu'à l'extrémité crâniale de la colonne vertébrale (Fig. 12.2*A*). La paire la plus caudale de ces éléments, les cartilages parachordaux, provient des sclérotomes occipitaux et du premier sclérotome cervical ; elle représente donc des éléments vertébraux modifiés (voir Ch. 4). Les deux paires les plus rostrales paraissent essentiellement dériver de la crête neurale. Les os du chondrocrâne (comme le nom l'indique) se présentent d'abord



fusionnent en une masse unique, dite **péri-otique** ou **os pétromastoïdien**.

Il est admis que les capsules sensorielles proviennent des somitomères crâniens, des somites occipitaux et de la crête neurale.

Une grande partie de la face et du cou de l'homme dérive de l'ancien appareil branchial

Les poissons agnathes ont amélioré le système respiratoire et celui d'alimentation par filtration des protochordés en transformant la chambre branchiale rigide en une série d'arcs branchiaux mobiles, disposés de chaque côté du pharynx. Ces arcs continuent à se développer chez les embryons de tous les vertébrés. Chez ceux qui sont munis de mâchoires, le premier arc est à l'origine de celles-ci et les autres donnent les arcs branchiaux des poissons et de nombreuses structures de la face et du cou chez l'homme.

Chaque arc embryonnaire (branchial ou pharyngien) comprend un axe de mésoderme recouvert d'ectoderme à l'extérieur et d'endoderme à l'intérieur (Fig. 12.4*D*). Chacun d'eux contient un élément central cartilagineux, une ébauche de muscle strié, innervée par un nerf crânien propre à chaque arc, ainsi qu'un arc aortique artériel. L'embryologie du système de ces artères de l'homme a été envisagée dans le chapitre 8. Chez les poissons, le sang qui sort du ventricule unique est distribué aux arcs artériels puis aux lits capillaires des branchies. Le sang est oxygéné au niveau de celles-ci, grâce à l'eau qui passe à travers les fentes branchiales, et repart ensuite vers la partie dorsale de l'artère de l'arc pour se distribuer dans le corps, par l'intermédiaire des aortes dorsales (voir Fig. 8.2).

Chez les poissons munis de mâchoires, la dilatation forcée de la cavité pharyngienne est souvent utilisée pour aspirer la proie dans la bouche. Par conséquent, les arcs branchiaux de ces poissons, comme ceux des agnathes qui se nourrissent par filtration de l'eau, peuvent être utilisés aussi bien pour la digestion que pour la respiration. Les arcs pharyngiens de l'homme participent également à ces deux fonctions : ils sont, par exemple, à l'origine des mâchoires ainsi que des muscles de la mastication et de la déglutition. D'autres dérivés des arcs pharyngiens de l'homme ont été adaptés à la nouvelle fonction qu'est la communication. Le second arc participe à la constitution des muscles de la mimique ; les quatrième et sixième arcs contribuent à la formation de la langue et du larynx, utilisés dans la phonation.

Les cinq arcs pharyngiens de l'homme apparaissent dans l'ordre crânio-caudal. Les arcs pharyngiens des embryons humains ressemblent initialement aux arcs branchiaux des poissons à ce détail près que les fentes branchiales ne s'ouvrent jamais. Les **fentes pharyngiennes**, externes, restent séparées des **poches pharyngiennes**, internes, par de fines **membranes pharyngiennes**. Ces membranes comprennent trois couches, une d'ectoderme, une de mésoderme et une d'endoderme.

Bien que le nombre des arcs pharyngiens qui se mettent en place chez les poissons soit quelque peu variable, les cinq qui apparaissent dans les embryons humains correspondent aux numéros 1, 2, 3, 4 et 6 de la lignée évolutive des vertébrés. Le cinquième arc ne se développe jamais chez l'homme ou tout au plus comme un rudiment fugace qui régresse rapidement. Comme beaucoup d'autres structures du corps, les arcs pharyngiens se constituent dans l'ordre crânio-caudal (voir Fig. 12.4*A-C*) ; le premier arc apparaît au jour 22 ; le second et le troisième se voient, l'un après l'autre, au jour 24 et les quatrième et sixième se suivent, au jour 29. Le tableau 12.1 résume l'origine et le devenir de l'élément squelettique, de l'artère, des muscles et du nerf crânien de chaque arc pharyngien.

Les éléments squelettiques des arcs pharyngiens dérivent de la crête neurale du mésencéphale et du cerveau postérieur ou du mésoderme de la lame latérale. La plupart des cartilages qui se forment dans les arcs pharyngiens se différencient à partir de la crête neurale des régions du mésencéphale et du cerveau postérieur, bien que ceux des arcs 4 et 6 semblent naître du mésoderme de la lame latérale. Comme envisagé dans le chapitre 5, la crête neurale de la région du tronc migre surtout par les mouvements actifs de ses éléments cellulaires. Celle de la région du crâne, en revanche, tend à se déplacer passivement, en accompagnant la migration des tissus avoisinants.

La figure 12.5 fournit les éléments squelettiques dérivés de chaque arc. Tous les os qui se constituent à partir des cartilages des arcs pharyngiens naissent par ossification endochondrale. Certains de ces cartilages sont cependant parfois entourés complètement par des os de membrane qui se forment par ossification directe du mésenchyme du derme (également de la crête neurale).

Chez les mammifères, le premier arc donne le marteau et l'enclume de l'oreille moyenne ainsi que les os dermiques et endochondraux des mâchoires supérieure et inférieure. Dès qu'il est constitué, le premier arc pharyngien se remanie pour

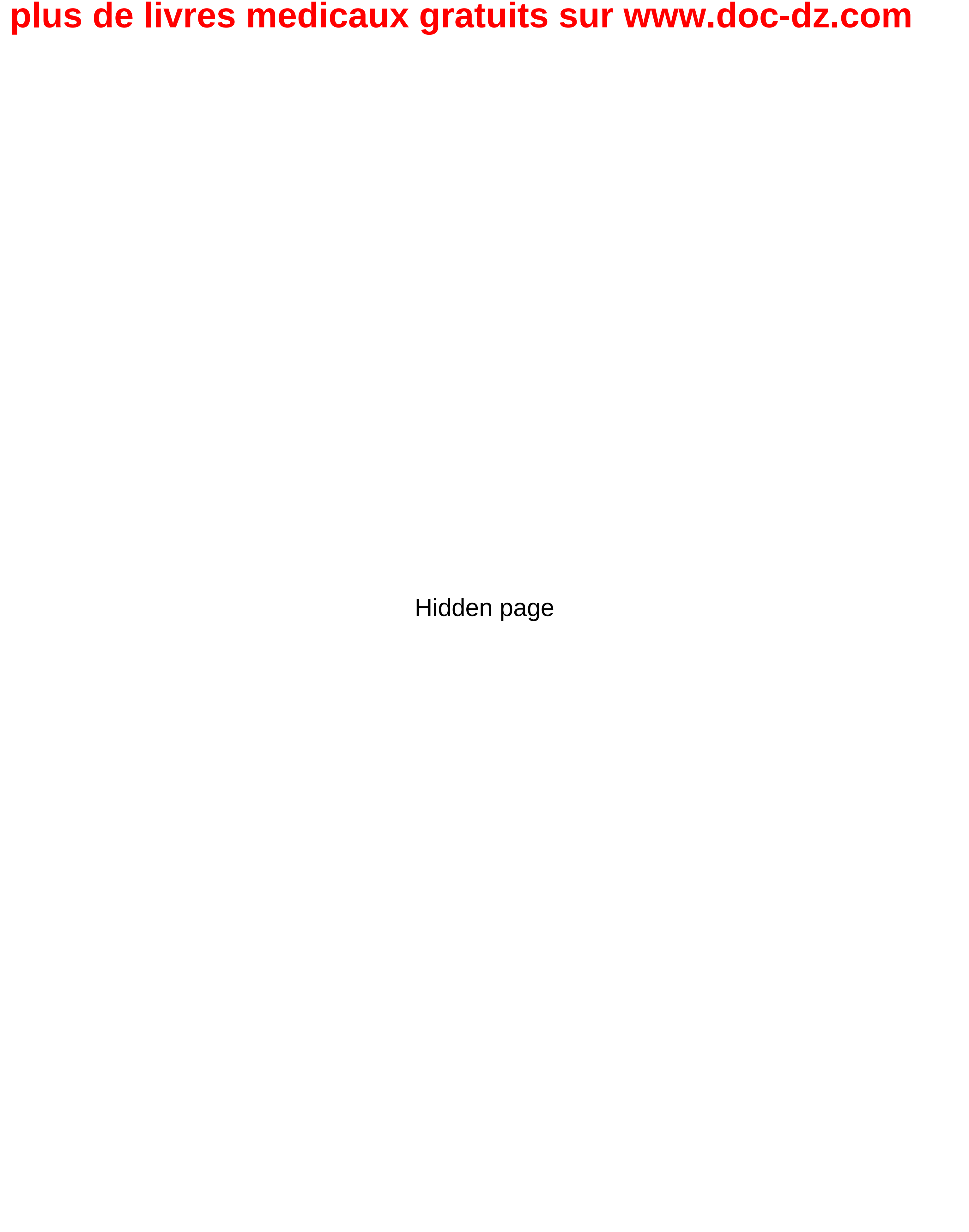
Tableau 12.1
Dérivés des arcs pharyngiens et leurs tissus d'origine

ARC PHARYNGIEN	ARTÈRE DE L'ARC*	ÉLÉMENTS SQUELETTIQUES	MUSCLES	NERF CRÂNIEN**
1	Branche terminale de l'artère maxillaire	Dérivés des cartilages de l'arc (provenant de la crête neurale) : du cartilage maxillaire : alisphénoïde, enclume du cartilage mandibulaire (Meckel) : marteau Dérivés par ossification directe du mésenchyme dermique de l'arc : maxillaire, zygomatique, portion squameuse de l'os temporal, mandibule	Muscles de la mastication (temporal, masséter et ptérygoïdiens), mylo-hyoïdien, ventre antérieur du digastrique, tenseur du tympan, tenseur du voile du palais (provenant du somitomère crânien 4)	Divisions maxillaire et mandibulaire du nerf trijumeau (V)
2	Artère stapédienne (de l'embryon), artère carotico-tympanique (de l'adulte)	Etrier, processus styloïde, ligament stylo-hyoïdien, petites cornes et bord supérieur de l'os hyoïde (dérivés du cartilage [Reichert] ; provenant de la crête neurale)	Muscles de la mimique (orbiculaire de l'oeil, orbiculaire de la bouche, risorius, platysma, auriculaire, fronto-occipital et buccinateur), ventre postérieur du digastrique, stylo-hyoïdien, de l'étrier (provenant du somitomère crânien 6)	Nerf facial (VII)
3	Artère carotide commune, racine de l'artère carotide interne	Bord inférieur et grandes cornes l'os hyoïde (provenant du cartilage du troisième arc ; issu de la crête neurale)	Stylo-pharyngien (provenant du somitomère crânien 7)	Nerf glosso-pharyngien (IX)
4	Arc de l'aorte, artère subclavière droite, bourgeons initiaux des artères pulmonaires	Cartilages du larynx (dérivés du cartilage du quatrième arc ; provenant du mésoderme de la lame latérale)	Constricteurs du pharynx, crico-thyroïdien, élévateur du voile du palais (issus des des somites occipitaux 2 à 4)	Branche laryngée supérieure du nerf vague (X)
6	Conduit artériel : bourgeons des artères pulmonaires définitives	Cartilages du larynx (dérivés du cartilage du sixième arc ; issus du mésoderme de la lame latérale)	Muscles intrinsèques du larynx (issus des somites occipitaux 1 et 2)	Branche laryngée récurrente du nerf vague (X)

*** Voir chapitre 8 pour une description détaillée du développement des arcs aortiques.**
**** Voir chapitre 13 pour une description détaillée des nerfs crâniens.**

l'oreille moyenne : celui du maxillaire est à l'origine de l'**enclume**, et le mandibulaire donne le **marteau**. Le cartilage maxillaire donne aussi un petit os, l'**alisphénoïde**, situé dans la paroi de l'orbite ; il représente un vestige de l'ancienne mâchoire supérieure, endochondrale. Un petit résidu du cartilage de Meckel peut être repéré dans la mandibule. Les os maxillaire et zygomatique, la partie squameuse de l'os temporal et la plus grande partie de la mandibule sont d'origine membraneuse.

L'articulation temporo-mandibulaire est une invention mammalienne. Il y a une raison curieuse pour laquelle l'enclume et le marteau de l'oreille moyenne des mammifères se forment à partir du cartilage du premier arc. Chez tous les vertébrés munis de


plus de livres medicaux gratuits sur www.doc-dz.com
Hidden page

admis que des malformations de l'articulation temporo-mandibulaire peuvent être provoquées par des tératogènes agissant au cours de cette période critique.

Le cartilage du second arc s'est modifié pour soutenir la mâchoire, la langue ainsi que le larynx ; il est aussi à l'origine de l'étrier. Après le développement des mâchoires, le cartilage du second arc a été recruté comme élément d'ancrage destiné à les soutenir. Cette fonction peut toujours être détectée chez l'homme. Chez celui-ci, le second **cartilage**, dit de **Reichert**, subit une ossification endochondrale pour constituer l'**étrier** de l'oreille moyenne, le **processus styloïde** de l'os temporal, le **ligament stylo-hyoïdien**, fibreux, les **petites cornes** et le bord supérieur de l'**os hyoïde** (voir Fig. 12.5). Cet os est stabilisé par des insertions de muscles qui se rendent à la mandibule et sur le processus styloïde ainsi que par ses attaches musculaires qui vont au larynx et à la langue ; il intervient ainsi dans la déglutition et dans la phonation. Le cartilage de Reichert est formé à partir de cellules de la crête neurale de la partie rostrale du myélencéphale (portion caudale de la subdivision du rhombencéphale).

Le troisième arc pharyngien entre aussi dans la constitution de l'os hyoïde. Le cartilage du troisième arc est issu des cellules de la crête neurale de la région moyenne du myélencéphale. Il subit une ossification endochondrale pour constituer les **grandes cornes** et le **bord inférieur de l'os hyoïde** (voir Fig. 12.5).

Les quatrième et sixième arcs contribuent à la formation du larynx. Le mésoderme du quatrième arc, avec celui du sixième, est à l'origine du larynx ; celui-ci comprend les cartilages **thyroïde**, **cunéiformes**, **corniculés**, **aryténoïdes** et **cricoïde** (voir Fig. 12.5). Les résultats des expériences de transplantation à l'aide du système caille-poulet suggèrent que ces cartilages proviennent du mésoderme de la lame latérale plutôt que de la crête neurale. Le développement du larynx commence, au cours de la cinquième semaine, sous la forme de condensations, les **bourgeons aryténoïdes**, dans la région du sixième arc. Ces condensations sont le siège d'une chondrification, au début de la septième semaine, pour constituer les cartilages aryténoïdes. La chondrification des cartilages thyroïde et cricoïde débute à peu près au même moment et, à la fin de la septième semaine, les cartilages cunéiformes et corniculés apparaissent également.

L'épiglotte se développe au niveau du quatrième arc mais ne provient pas du mésoderme de cet arc. Les **cartilages épiglottiques** n'apparaissent pas avant le cinquième mois, longtemps après que se soient constitués les autres cartilages des arcs pharyngiens. Ce fait supporte l'hypothèse suivant laquelle les cartilages épiglottiques naissent à partir du mésenchyme qui a migré dans la région du quatrième arc, longtemps après que celui-ci se soit différencié. Cependant, d'autres chercheurs ont signalé avoir vu des condensations mésodermiques dans un bourgeon épiglottique du quatrième arc dès la sixième semaine, suggérant que la chondrification de ce cartilage serait fortement retardée par rapport à celle des autres cartilages.

LES ARTÈRES DU TROISIÈME ARC AORTIQUE SONT À L'ORIGINE DES VAISSEAUX DE LA TÊTE ET DU COU

Dans les embryons humains, comme chez les poissons, le système artériel des arcs présente, initialement, la forme d'un panier comprenant cinq paires d'artères qui apparaissent, comme des expansions, à l'extrémité du tronc artériel, appelée **sac aortique**, et qui passent par les arcs pharyngiens avant de se continuer dans la paire d'aortes dorsales (Fig. 12.6). Le remaniement de ce système en vue de fournir les grandes artères du thorax est décrit dans le chapitre 8 et dans le tableau 12.1.

Le sang artériel gagne la tête par une paire d'artères vertébrales qui se constituent par des anastomoses de l'artère intersegmentaire et par les artères **carotides communes.** Celles-ci se partagent en **artères carotides externe** et **interne**. Les artères carotides communes et les racines des artères carotides internes proviennent des artères du troisième arc tandis que les portions distales des artères carotides internes représentent les extensions crâniales des aortes dorsales (voir aussi Fig. 8.3). Les artères carotides externes bourgeonnent, de novo, à partir des artères carotides communes. L'endothélium des vaisseaux de la tête et des artères des arcs aortiques dérive du mésoderme para-axial.

LE MÉSODERME PARA-AXIAL DE CHAQUE ARC PHARYNGIEN EST À L'ORIGINE D'UN GROUPE MUSCULAIRE FONCTIONNEL

La musculature des arcs pharyngiens provient du mésoderme para-axial des somitomères et des somites occipitaux. Quoique les bords des somites adjacents soient difficiles à définir, l'origine du mésoderme prémusculaire, dans chacun des arcs pharyngiens de

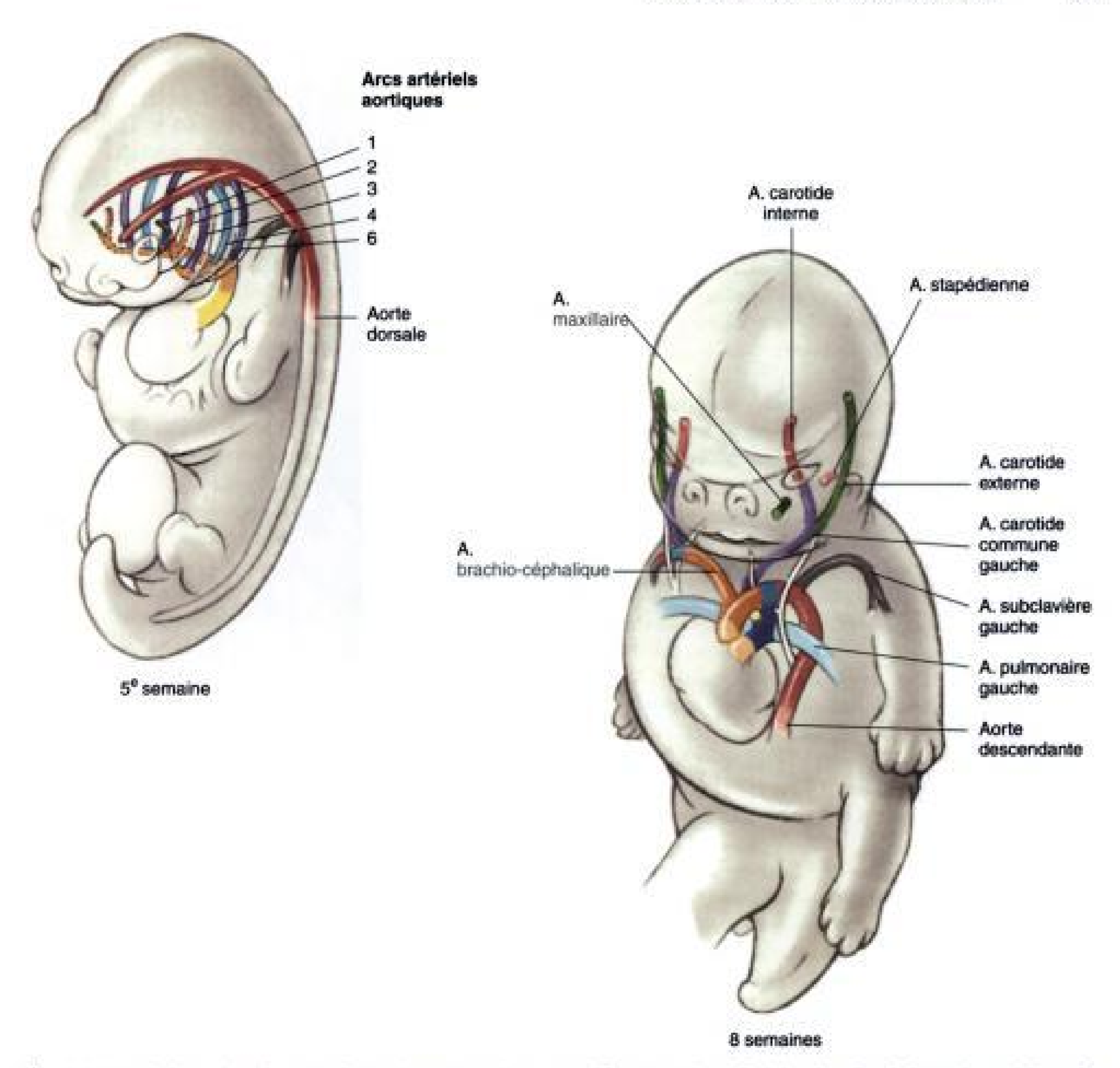


Fig. 12.6 Devenir des artères des arcs pharyngiens. Ces artères se modifient pour être à l'origine de celles de la partie supérieure du thorax, du cou et de la tête (voir Ch. 8).

l'homme, a pu être établi avec précision grâce à des études expérimentales réalisées chez l'animal combinées à des descriptions d'embryons humains. Les muscles qui se forment dans chaque arc sont innervés par une branche de nerf crânien spécifique de chaque arc et chaque muscle se déplace avec son nerf lorsqu'il migre. Par conséquent, même si les muscles des arcs pharyngiens se mélangent en se rendant vers leur localisation définitive, dans la face ou dans le cou, l'origine de chacun d'eux peut être déterminée à partir de son innervation. La figure 12.7 montre les muscles dérivés des arcs pharyngiens.

Dans le premier arc, le mésoderme para-axial dérivé du quatrième somitomère crânial fournit les muscles de la mastication (**temporal, masséter, ptérygoïdiens latéral** et **médial**) ainsi que les **muscles**

Hidden page

de la déglutition. Le mésoderme à l'origine de ces muscles provient des somites occipitaux 2 à 4 et du premier somite cervical.

Le mésoderme para-axial dérivé des deux premiers somites occipitaux s'associe au sixième arc pharyngien pour constituer la **musculature intrinsèque du larynx** (voir Fig. 12.5 ; 12.7). Les muscles **crico-aryténoïdiens** latéraux, **thyro-aryténoïdiens** et **vocaux** sont donc destinés en premier lieu à la fonction de phonation.

UN NERF CRÂNIEN INNERVE CHAQUE ARC PHARYNGIEN

Quatre nerfs crâniens, issus du cerveau postérieur, fournissent des branches aux arcs pharyngiens et à leurs dérivés (Fig. 12.8) (voir le Ch. 13 pour une description complète des douze nerfs crâniens). Les bourgeons maxillaire et mandibulaire du premier arc sont innervés, respectivement, par les **branches maxillaire** et **mandibulaire** du nerf **trijumeau** (nerf crânien V). Le second arc est sous la dépendance du nerf **facial** (nerf crânien VII), le troisième, du nerf **glosso-pharyngien** (nerf IX). Les quatrième et sixième arcs reçoivent, respectivement, les **branches laryngées supérieure** et **laryngée récurrente** du nerf **vague** (nerf X).

Comme indiqué dans le chapitre 13, les différents nerfs crâniens contiennent des combinaisons variées de fibres somatiques motrices, autonomes et sensitives. Cependant, dans tous les cas, les motoneurones somatiques se forment dans les colonnes basales (ventrales) du tronc cérébral alors que les neurones sensitifs sont localisés dans les ganglions des nerfs crâniens. À l'inverse des ganglions dorsaux de la moelle épinière, qui proviennent tous de la crête neurale, certains neurones des ganglions sensitifs des nerfs crâniens sont issus de régions spécialisées de l'ectoderme, connues sous le nom de **placodes ectodermiques neurogènes**. Ces structures sont envisagées en détail dans le chapitre 13. Les autres cellules sensitives des nerfs crâniens proviennent de la crête neurale rhombencéphalique.

L'innervation sensitive du versant ventral de la face est assurée par les branches ophtalmique, maxillaire et mandibulaire du nerf trijumeau, comme attendu à partir du moment où le derme de ces régions s'est constitué à partir de cellules de la crête neurale qui ont migré dans le premier arc pharyngien et dans le bourgeon fronto-nasal de la face (voir ci-dessous). L'innervation sensitive de la partie dorsale de la tête et du cou provient des second et troisième nerfs cervicaux. L'innervation sensitive des dérivés de l'endoderme du pharynx dépend des nerfs crâniens V, VII, IX et X, comme indiqué dans la figure 12.8.

LA FACE SE DÉVELOPPE À PARTIR DE CINQ BOURGEONS

La morphologie de base de la face est mise en place, entre la quatrième et la dixième semaine, par le développement et la fusion de cinq bourgeons : un impair, le **processus fronto-nasal**, les deux **maxillaires** et les deux **mandibulaires**, issus des premiers arcs pharyngiens (Fig. 12.9). Le spectre des défauts congénitaux de la face, appelés **fentes faciales**, y compris les fentes labiales et les fentes palatines, résultent de l'incapacité de quelques-uns de ces bourgeons à fusionner correctement avec le voisin. Ces anomalies, relativement fréquentes, sont envisagées la section des applications cliniques du présent chapitre.

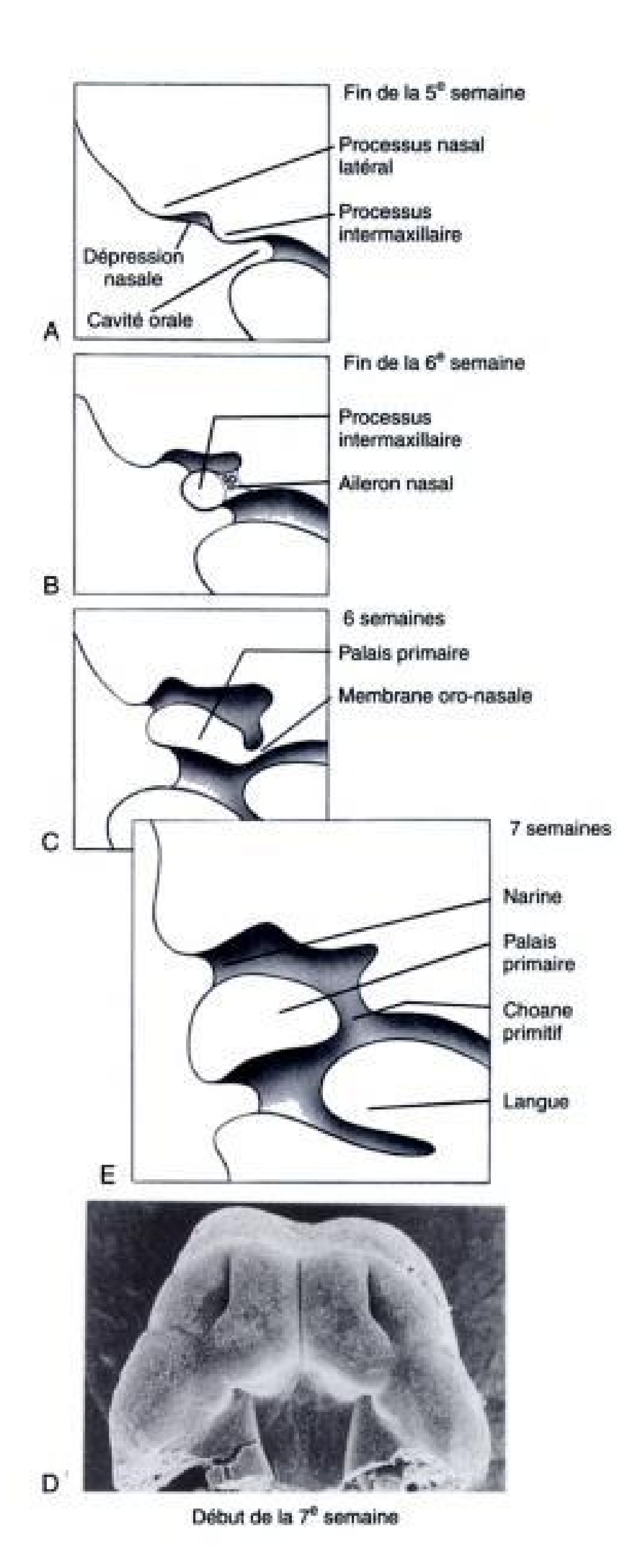
Ces cinq bourgeons faciaux apparaissent à la fin de la quatrième semaine. Au cours de la cinquième semaine, la paire de bourgeons maxillaires grossit et grandit en direction ventrale et médiale. Simultanément, une paire d'épaississements ectodermiques, les **placodes nasales** (**disques nasaux, plaques nasales**) apparaissent et se développent sur le processus fronto-nasal (Fig. 12.10 ; voir aussi Fig. 12.9). Au cours de la sixième semaine, l'ectoderme au centre de chaque placode nasale s'invagine pour former une **dépression nasale**, ovalaire, qui a pour effet de diviser le bord surélevé de la placode en **processus nasaux latéral** et **médial** (voir Fig. 12.10*A*). L'espace compris entre le processus nasal latéral et le bourgeon maxillaire adjacent est appelé **gouttière lacrymo-nasale**. Au cours de la septième semaine, l'ectoderme du plancher de cette gouttière s'invagine dans le mésenchyme sous-jacent pour constituer un tube, le **conduit lacrymo-nasal,** qui s'entoure de tissu osseux au moment de l'ossification du maxillaire. Il est destiné, après la naissance, à drainer l'excès de larmes de la conjonctive vers la cavité nasale.

Au cours de la sixième semaine, les processus nasaux médiaux migrent à la rencontre l'un de l'autre et s'unissent pour constituer l'ébauche du dos du nez (voir Fig. 12.10*A*, *B*). À la fin de la septième semaine, les extrémités inférieures de ces processus nasaux médiaux s'étendent latéralement et vers le bas et fusionnent pour

Hidden page

Hidden page


plus de livres medicaux gratuits sur www.doc-dz.com
Hidden page



neuvième semaine, ils pivotent rapidement, vers un plan transversal, puis s'unissent l'un à l'autre ainsi qu'au palais primaire pour constituer le **palais secondaire** (voir Fig. 12.12*C*, *D*). La rotation des processus palatins a été attribuée à la synthèse rapide et à l'hydratation de l'acide hyaluronique de la matrice extracellulaire qui les constitue et leur alignement dans un plan transversal peut être déterminé par l'orientation des cellules mésenchymateuses ou du collagène. La fusion s'opère d'abord à l'extrémité ventrale des processus palatins et progresse en direction dorsale.

Des condensations mésenchymateuses, dans la portion ventrale du palais secondaire, subissent une ossification endochondrale pour donner naissance au **palais dur**. Dans la portion dorsale du palais secondaire, du mésenchyme myogénique se tasse pour former la musculature du palais mou.

Pendant que se constitue le palais secondaire, l'ectoderme et le mésoderme du processus fronto-nasal et les processus nasaux médiaux prolifèrent pour constituer un **septum nasal** médian qui croît vers le bas, depuis le toit de la cavité nasale, pour s'unir sur la ligne médiane, à la face supérieure des palais primaire et secondaire (voir Fig. 12.12). La cavité nasale est ainsi divisée en deux **couloirs nasaux** qui s'ouvrent dans le pharynx, en arrière du palais secondaire, par un orifice appelé **choane définitif**.

Le développement postnatal des sinus paranasaux modifie significativement les tailles relatives de la face et de la voûte du crâne

À la naissance, le rapport entre le volume du squelette facial et celui de la voûte du crâne est d'environ 1/7. Au cours de la première enfance, ce rapport décroît régulièrement par suite du développement des dents (voir

Fig. 12.11 Formation de la cavité nasale et du choane primitif. *A, B,* Les dépressions nasales s'invaginent pour former une cavité nasale unique, séparée de la cavité orale par une épaisse cloison, l'aileron nasal. *C-E,* L'aileron nasal s'amincit pour constituer la membrane oro-nasale, appelée à disparaître complètement pour laisser place au choane primitif. L'extension postérieure du processus intermaxillaire forme le palais primaire. (*D,* aimablement offerte par le Dr. Arnold Tamarin.)

Fig. 12.12 Formation du palais secondaire et du septum nasal. Le palais secondaire se constitue à partir des processus palatins qui croissent en direction médiale, à partir des bourgeons maxillaires. Au cours de la même période, la croissance du septum nasal sépare les cavités nasales droite et gauche. Initialement, les processus palatins se développent vers le bas, de chaque côté de la langue *(A, B)*, puis ils pivotent vers le haut pour se rencontrer sur la ligne médiane *(C)*, où ils s'unissent l'un à l'autre ainsi qu'avec le bord inférieur du septum nasal *(D)*. (*B*, aimablement offerte par le Dr. Arnold Tamarin.)

Ch. 14) et de la croissance de quatre paires de **sinus paranasaux** : les **sinus maxillaires, ethmoïdaux, sphénoïdaux et frontaux**. Ces sinus se constituent à partir d'invaginations de la cavité nasale qui s'étendent dans les os. Deux d'entre eux apparaissent au cours de la vie fœtale et les deux autres, après la naissance.

Les *sinus maxillaires* se voient au cours du troisième mois de la vie fœtale, sous forme d'invaginations du sac nasal, progressant lentement dans les os maxillaires. Leur cavité est petite à la naissance mais elle continue à s'étendre pendant l'enfance.

Les *sinus ethmoïdaux* sont présents, au cours du cinquième mois de la vie fœtale, comme des invaginations du méat nasal moyen (l'espace intercepté par le cornet nasal moyen) et se développent dans l'os ethmoïde. Ces sinus n'achèvent pas leur croissance avant la puberté.

Les *sinus sphénoïdaux* constituent, en fait, des extensions des sinus ethmoïdaux dans l'os sphénoïde. Ils se mettent en place au cours du cinquième mois de la vie et se développent au cours de la petite enfance et de l'enfance.

Les *sinus frontaux* ne se voient pas avant l'âge de cinq ou six ans et grandissent pendant l'adolescence. Chaque sinus frontal comprend deux espaces indépendants qui se forment à partir de plusieurs

sources. L'une d'elles n'est autre qu'une expansion du sinus ethmoïdal dans l'os frontal et l'autre provient d'une invagination indépendante du méat nasal moyen. Du fait que ces cavités ne fusionnent jamais, elles se drainent séparément.

LA PREMIÈRE FENTE PHARYNGIENNE DEVIENT LE MÉAT ACOUSTIQUE EXTERNE ET, NORMALEMENT, LES TROIS AUTRES DISPARAISSENT

Comme indiqué précédemment, les arcs pharyngiens sont séparés, extérieurement, par les fentes pharyngiennes et, intérieurement, par les poches pharyngiennes (Fig. 12.14 ; voir aussi Fig. 12.13). La première fente et la première poche pharyngiennes correspondantes, situées entre le premier et le second arcs pharyngiens, participent à la formation de l'oreille : la première fente devient le **méat acoustique externe** et la première poche se dilate en une cavité, le **récessus tubo-tympanique**, qui se différencie pour devenir la **caisse du tympan** de l'oreille moyenne et la **trompe auditive (Eustache)** (voir Fig. 12.13). Le devenir de ces formations est envisagé plus en détail dans la section consacrée au développement des oreilles, à la fin de ce chapitre.

Les trois autres fentes disparaissent normalement. Au cours des quatrième et cinquième semaines, l'expansion rapide du second arc recouvre ces fentes et, en fusionnant caudalement avec l'éminence cardiaque, il les isole dans un **sinus cervical latéral** transitoire, bordé d'ectoderme (voir Fig. 12.13*B*, *C*). habituellement, cet espace disparaît rapidement et complètement.

La première fente pharyngienne et le sinus cervical latéral peuvent être à l'origine de kystes anormaux ou de fistules

Rarement, la réduplication de la première fente pharyngienne peut être à l'origine d'une cavité bordée d'ectoderme, le **sinus de la première fente** ou **fistule cervicale pré-auriculaire**, située dans les tissus en dessous ou ventralement par rapport au méat acoustique externe (Fig. 12.14*C*). Un sinus de la première fente complètement fermé peut se présenter comme un gonflement disposé en dessous ou ventralement par rapport au pavillon de l'oreille. Alternativement, il peut se drainer vers l'extérieur, à travers une fistule cervicale pré-auriculaire qui s'ouvre généralement dans le conduit auditif exter-

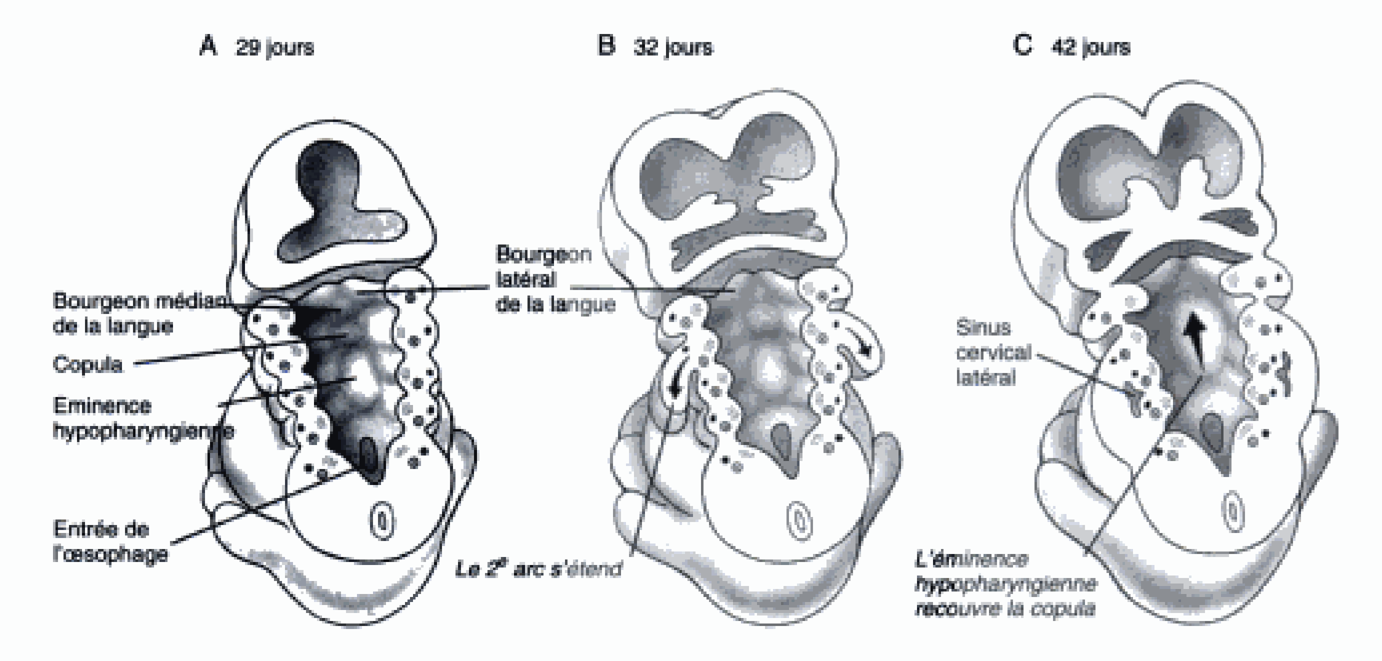
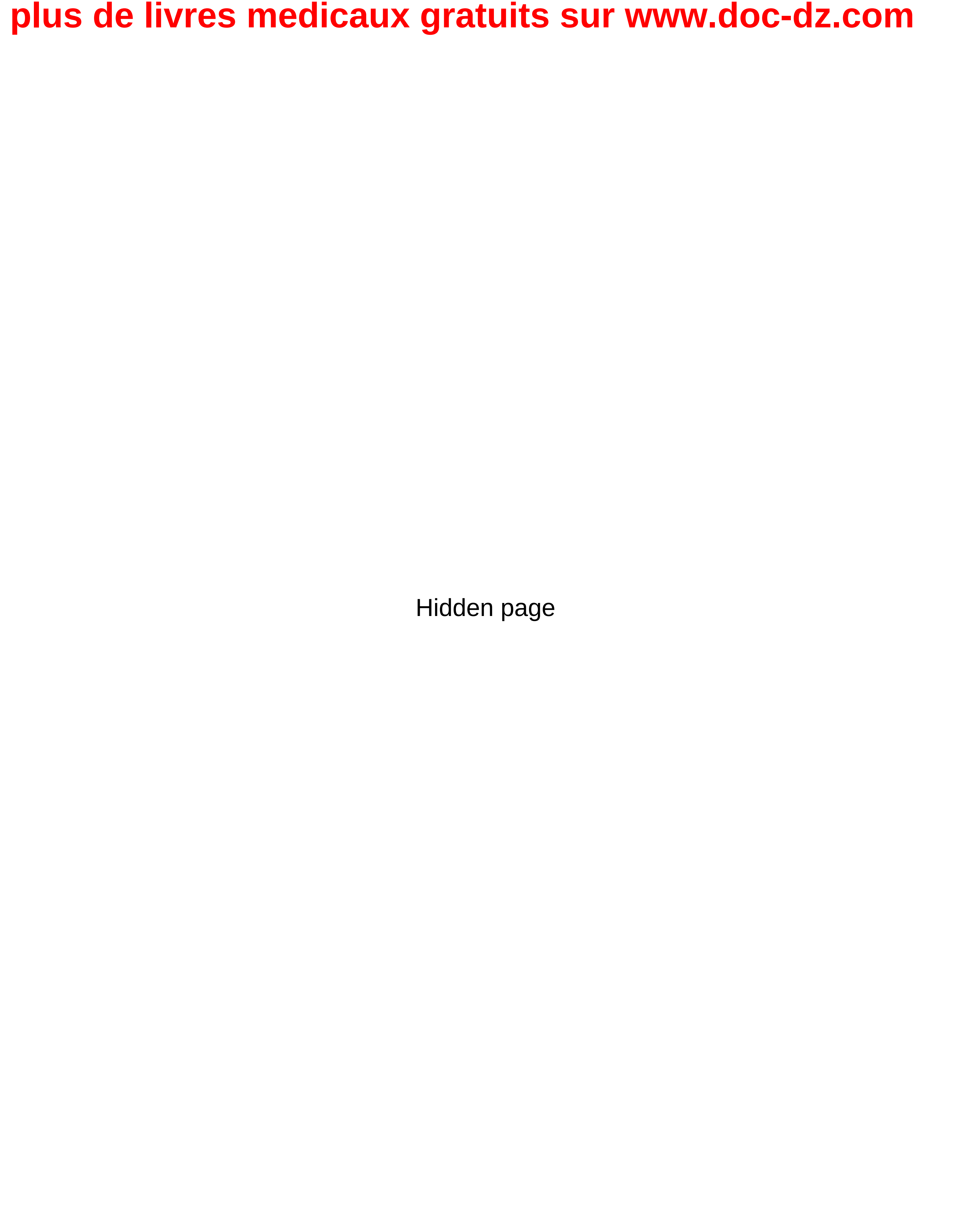


Fig. 12.13 Devenir des fentes pharyngiennes. La première fente pharyngienne donne le méat acoustique externe. Le second arc pharyngien s'étend et fusionne avec l'éminence cardiaque pour recouvrir les fentes pharyngiennes restantes et former le sinus cervical latéral, transitoire.



Hidden page

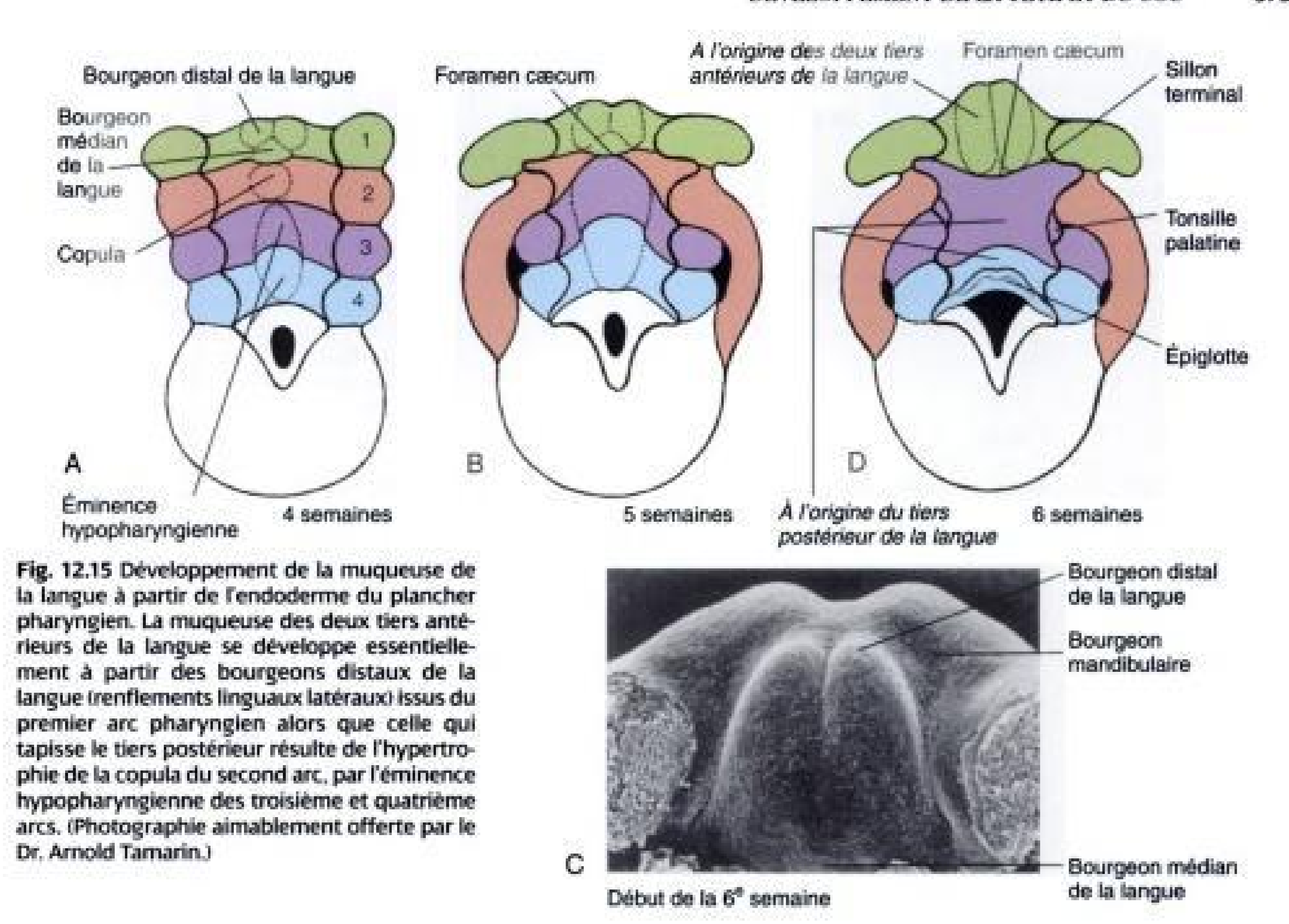


Fig. 12.15 Développement de la muqueuse de la langue à partir de l'endoderme du plancher pharyngien. La muqueuse des deux tiers antérieurs de la langue se développe essentiellement à partir des bourgeons distaux de la langue (renflements linguaux latéraux) issus du premier arc pharyngien alors que celle qui tapisse le tiers postérieur résulte de l'hypertrophie de la copula du second arc, par l'éminence hypopharyngienne des troisième et quatrième arcs. (Photographie aimablement offerte par le Dr. Arnold Tamarin.)

latéraux, naissent sur le premier arc, au début de la cinquième semaine ; ils croissent rapidement pour recouvrir le bourgeon médian. Ces renflements continuent leur développement au cours de la vie embryonnaire et fœtale pour donner naissance aux deux tiers antérieurs de la langue (voir Fig. 12.15*B-D*).

Tard dans la quatrième semaine, le second arc présente un renflement médian, la **copula** (voir Fig. 12.15*A*), qui est rapidement recouvert, au cours des cinquième et sixième semaines, par un autre renflement médian des troisième et quatrième arcs, appelé **éminence hypopharyngienne**, à l'origine du tiers postérieur de la langue. L'éminence hypopharyngienne s'étend surtout par la croissance de l'endoderme du troisième arc, alors que le quatrième arc fournit uniquement un petit territoire de la partie la plus postérieure de la langue (voir Fig. 12.15*C,D*). Par conséquent, l'essentiel de la muqueuse de la langue provient des premier et troisième arcs. Le tableau 12.2 rassemble les origines développementales de la langue.

Les aspects de la surface de la langue définitive sont le reflet de ses origines embryologiques. La limite entre les contributions du premier et du troisième arc — sensiblement la limite entre les deux tiers antérieurs de la langue et son tiers postérieur — correspond à une rainure transversale, le **sillon terminal** (voir Fig. 12.15*D*). La ligne de fusion entre les parties distales des bourgeons droit et gauche de la langue est indiquée, sur la ligne médiane, par le **sillon médian**, au niveau des deux tiers antérieurs de la langue. Une dépression, le **foramen caecum de la langue**, se voit à l'endroit où le sillon médian croise le sillon terminal. Comme indiqué ci-dessous, cette dépression correspond au site d'origine de la glande thyroïde.

Tous les muscles de la langue, excepté le palato-glosse, se constituent à partir du mésoderme dérivé des myotomes des somites occipitaux et c'est la croissance de ce mésoderme qui est responsable de l'essentiel du développement de l'ébauche de la langue. L'innervation des muscles de la langue est en accord avec leur origine : à l'exception du palato-glosse, ils sont innervés par le **nerf hypoglosse** (nerf crânien

Tableau 12.2
Développement de la langue à partir des arcs pharyngiens 1-4 et des somites occipitaux

PRÉCURSEUR EMBRYONNAIRE	STRUCTURE INTERMÉDIAIRE	STRUCTURE ADULTE	INNERVATION
Arc pharyngien 1	Bourgeon médian de la langue Renflements linguaux latéraux	Recouvert par les renflements latéraux Muqueuse des deux antérieurs de la langue	Branche linguale (sensitive) de la division mandibulaire du nerf trijumeau (V) Chorde du tympan du nerf facial (VII ; de l'arc pharyngien 2) (innerve tous les bourgeons gustatifs sauf ceux des papilles circumvallées)
Arc pharyngien 2	Copula	Recouverte par les autres structures	
Arc pharyngien 3	Partie ventrale, large, de l'éminence hypopharyngienne	Muqueuse de la plus grande partie du tiers postérieur de la langue	Branche sensitive du nerf glosso-pharyngien (IX) (innerve également les papilles circumvallées)
Arc pharyngien 4	Partie dorsale, réduite, de l'éminence hypopharyngienne	Petite partie, dorsale, de la muqueuse de la langue	Fibres sensitives du nerf laryngé supérieur, branche du nerf vague (X)
Somites occipitaux	Myoblastes	Muscles intrinsèques de la langue Muscle palato-glosse	Nerf hypoglosse (XII) Plexus pharyngien du nerf vague (X)

XII), qui est associé aux somites occipitaux ; le muscle palato-glosse est sous la dépendance du **plexus pharyngien du nerf vague** (nerf crânien X).

La muqueuse qui tapisse la langue provient de l'endoderme des arcs pharyngiens et reçoit des branches sensitives des quatre nerfs crâniens correspondants (voir Tableau 12.2). Elle est donc sous la dépendance de nerfs différents de ceux qui se rendent à la musculature. Les récepteurs sensitifs généraux des deux tiers antérieurs de la langue sont en rapport avec une branche, appelée **nerf lingual**, du nerf mandibulaire (nerf crânien V_3). Les bourgeons gustatifs de la même région sont sous la dépendance d'une branche particulière du nerf facial (nerf crânien VII), la **chorde du tympan**. Au contraire, les papilles circumvallées (une rangée de volumineux bourgeons gustatifs le long du sillon terminal) et les terminaisons nerveuses de la sensibilité générale de l'essentiel du tiers postérieur de la langue dépendent du nerf **glosso-pharyngien**. Le petit territoire de la partie postérieure, qui provient du quatrième arc pharyngien, reçoit une innervation sensitive du nerf **laryngé supérieur**, branche du nerf vague.

La glande thyroïde se développe à partir d'une invagination de l'endoderme de la langue et migre vers une position ventro-caudale

La figure 12.16 représente l'embryogenèse de la glande thyroïde. L'ébauche de celle-ci apparaît d'abord, à la fin de la quatrième semaine, comme une petite masse solide d'endoderme qui prolifère au niveau du foramen caecum de la langue en formation. Cette ébauche de la glande thyroïde descend à travers les tissus du cou, appendue à l'extrémité du mince **conduit thyréoglosse**. Ce conduit se rompt à la fin de la cinquième semaine et la glande thyroïde isolée, à présent constituée de deux lobes latéraux réunis par un isthme bien défini, continue à descendre pour atteindre sa position finale, sur le versant tout juste inférieure au cartilage cricoïde, au cours de la septième semaine. Des recherches sur l'habilité de la glande thyroïde embryonnaire à incorporer de l'iode dans les hormones thyroïdiennes et à sécréter celles-ci dans la circulation ont montré que cette glande commence à fonctionner très tôt, dès la dixième ou la douzième semaine, chez les embryons humains.

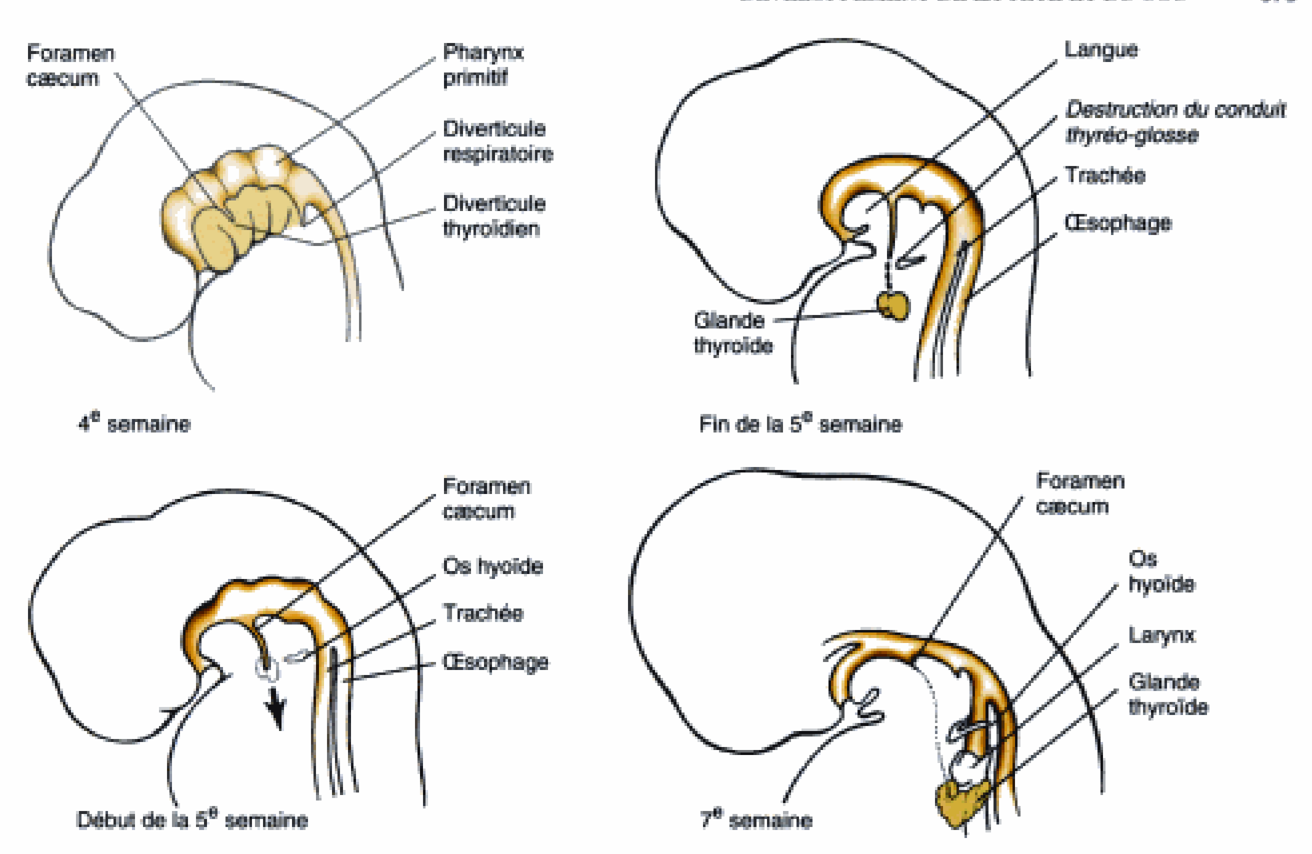


Fig. 12.16 La glande thyroïde naît, comme prolifération de l'endoderme, à la pointe du foramen caecum de la langue en formation et migre caudalement, vers sa position définitive, antérieure et inférieure au larynx. Elle reste attachée, jusqu'à la cinquième semaine, au foramen caecum, par le conduit thyréo-glosse et atteint son site définitif dans le courant de la septième semaine.

Normalement, le seul vestige du conduit thyréo-glosse n'est autre que le foramen caecum de la langue. Occasionnellement, cependant, une portion de ce conduit persiste soit comme **kyste thyréo-glosse** isolé, soit comme **sinus thyréo-glosse** ouvert à la surface du cou. Rarement, un fragment de glande thyroïde se détache, au cours de la descente, pour donner un tissu thyroïdien ectopique situé en n'importe quel point du trajet de descente.

TOUTES LES POCHES PHARYNGIENNES SONT À L'ORIGINE D'IMPORTANTES STRUCTURES

La figure 12.17 fournit un résumé des différentes structures originaires des poches pharyngiennes. Le devenir de la première d'entre elles, qui se différencie en caisse du tympan et en trompe auditive, est envisagé en détail dans la section consacrée au développement de l'oreille. La genèse des structures qui proviennent des autres poches pharyngiennes est illustré dans les figures 12.17 et 12.18.

La seconde poche pharyngienne donne la tonsille palatine

Les tonsilles palatines dérivent de l'endoderme qui borde la seconde poche pharyngienne (située entre le second et le troisième arc) ainsi que du mésoderme de la seconde membrane pharyngienne et des régions adjacentes des deux premiers arcs. Ce développement des tonsilles débute très tôt dans la troisième semaine,

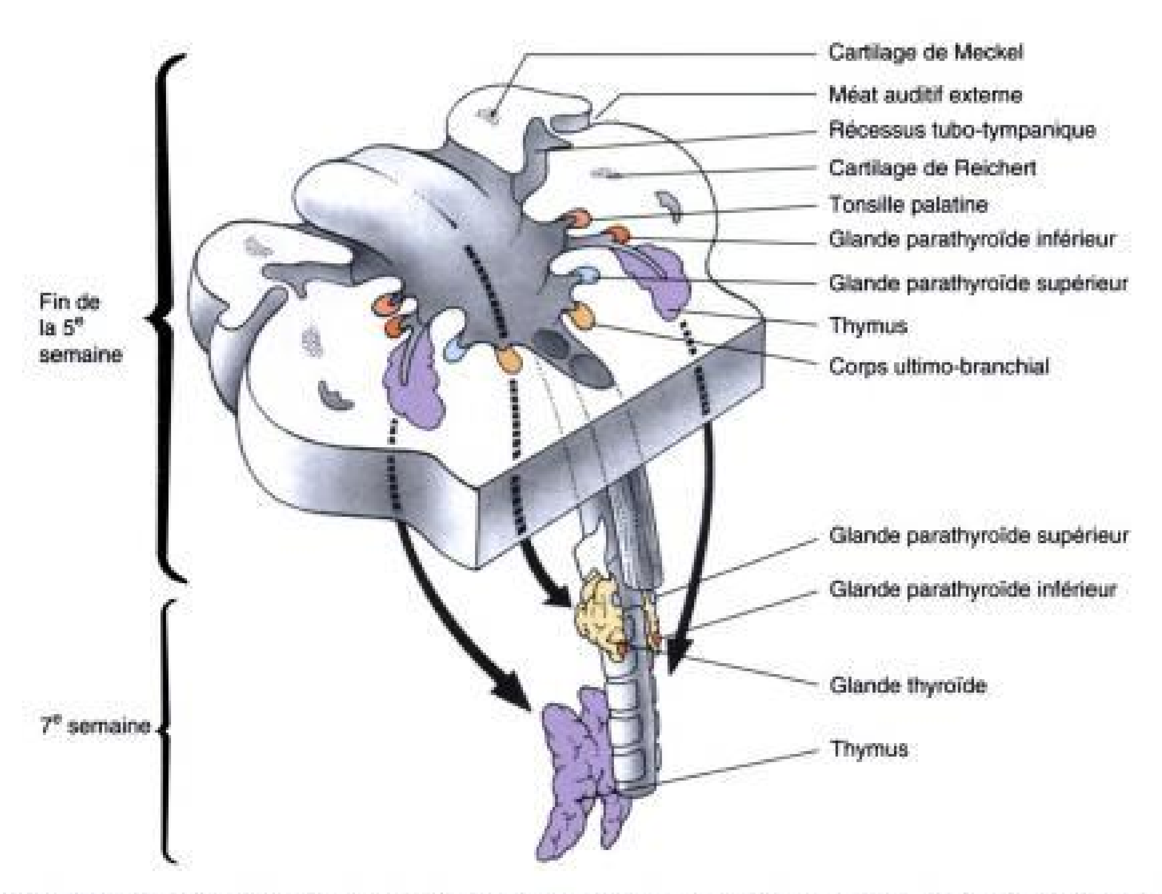


Fig. 12.17 Développement des dérivés des poches pharyngiennes. Toutes les poches pharyngiennes donnent des structures de l'adulte. Il s'agit du récessus tubo-tympanique (poche 1), des tonsilles palatines (poche 2), des glandes parathyroïdes inférieures et du thymus (poche 3), des glandes parathyroïdes supérieures (poche 4) et du corps ultimo-branchial (télopharyngien) (partie inférieure de la poche 4 ou, peut-être, d'une hypothétique poche 5). Les glandes parathyroïdes, les ébauches du thymus et les corps ultimo-branchiaux se séparent de la paroi du pharynx pour migrer en direction de leurs situations définitives dans le cou ou dans le thorax.

lorsque l'épithélium de la seconde poche prolifère pour constituer des bourgeons endodermiques pleins qui grandissent dans le mésoderme sous-jacent et destiné à devenir le stroma des tonsilles. Les cellules centrales des bourgeons vont mourir par la suite et desquamer pour transformer les bourgeons pleins en **cryptes tonsillaires** creuses, rapidement envahies par du tissu lymphoïde. Cependant, les follicules lymphatiques définitifs des tonsilles n'apparaissent pas avant les trois derniers mois de la vie prénatale.

Des structures semblables, appelées **tonsilles pharyngiennes**, se développent en association avec les glandes de la muqueuse du pharynx. Les tonsilles pharyngiennes les plus importantes sont les **végétations adénoïdes**, les **tonsilles tubaires** (associées aux trompes auditives) et les **tonsilles linguales** (situées dans les régions postérieures de la langue). De petits amas lymphoïdes se constituent également.

Le thymus provient de la troisième poche pharyngienne et migre vers une position tout juste rétrosternale

Les deux ébauches thymiques apparaissent à la fin de la quatrième semaine, sous la forme de proliférations de l'endoderme, à l'extrémité des expansions ventrales des troisièmes poches pharyngiennes (voir Fig. 12.17 et 12.18). Ces proliférations endodermiques sont à l'origine des tubes qui envahissent le mésoderme sous-jacent pour se transformer ultérieurement en cordons

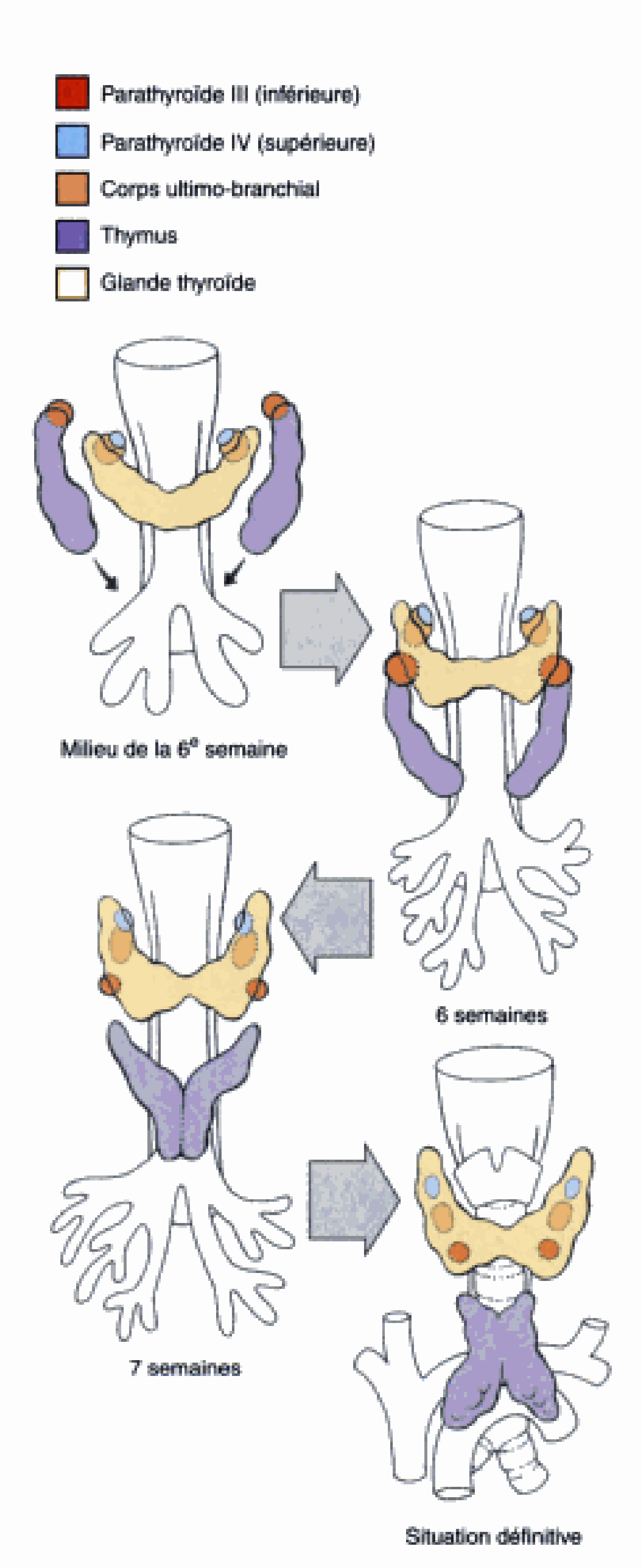


Fig. 12.18 Migration des dérivés des poches pharyngiennes. Les glandes parathyroïdes et les corps ultimo-branchiaux migrent vers le bas pour être inclus dans la paroi postérieure de la glande thyroïde. Chemin faisant, les deux glandes parathyroïdes changent leurs positions : la glande parathyroïde III devient l'inférieure tandis que la glande parathyroïde IV devient la supérieure.

anastomosés, à l'origine des **lobules thymiques** polyédriques. Le mésoderme sous-jacent dérive de la crête neurale (voir la section des principes expérimentaux).

Entre la quatrième et la septième semaine, les glandes thymiques perdent leurs connexions avec le pharynx et migrent vers leur situation définitive, inférieure et ventrale à la glande thyroïde en formation, tout juste au dos du sternum. Là, elles fusionnent pour former un organe glandulaire unique et bilobé. A douze semaines, chaque lobule thymique a un diamètre de 0,5 à 2 mm et une subdivision bien apparente en cortex et médullaire. Les **corpuscules de Hassal,** spiralés, de la médullaire, proviennent, en apparence, de cellules ectodermiques de la troisième fente pharyngienne, alors que le **réticulum épithélial**, lâche, est d'origine endodermique. Les lobules sont soutenus par des septa mésenchymateux. Peu après s'être constitué, le thymus est envahi par des lymphocytes dérivés des cellules mères situées dans la vésicule vitelline, dans l'omentum et dans le foie. Ces lymphocytes se rendent au thymus, probablement par suite d'un mécanisme chimiotactique.

Le thymus est très actif au cours de la période périnatale et continue à grandir au cours de l'enfance pour atteindre son plus grand développement à la puberté. Après celle-ci, il involue rapidement et est uniquement représenté, chez l'adulte, par des vestiges insignifiants et infiltrés de graisse.

Les glandes parathyroïdes proviennent des poches pharyngiennes 3 et 4

Les ébauches des **glandes parathyroïdes inférieures** (**parathyroïdes III**) apparaissent, dans la portion dorsale de la troisième poche pharyngienne, au début de la cinquième semaine (voir Fig. 12.17 et 12.18). Elles se détachent de la paroi pharyngienne et migrent inféro-médialement pour occuper, au cours de la septième semaine, le versant dorsal de l'extrémité inférieure des lobes thyroïdiens.

Au début de la cinquième semaine, les rudiments des **glandes parathyroïdes supérieures** (**parathyroïdes IV**) sont présents dans la quatrième poche. Ils se détachent du pharynx et se déplacent en direction inféro-médiale pour aboutir, au cours de la septième semaine, dans un endroit situé un peu au-dessus des glandes parathyroïdes inférieures. Par conséquent, les glandes parathyroïdes supérieures naissent sur le pharynx un peu en dessous des glandes inférieures et c'est au cours de leur descente qu'elles changent de position

les unes par rapport aux autres. Leurs appellations indiquent donc leurs situations finales.

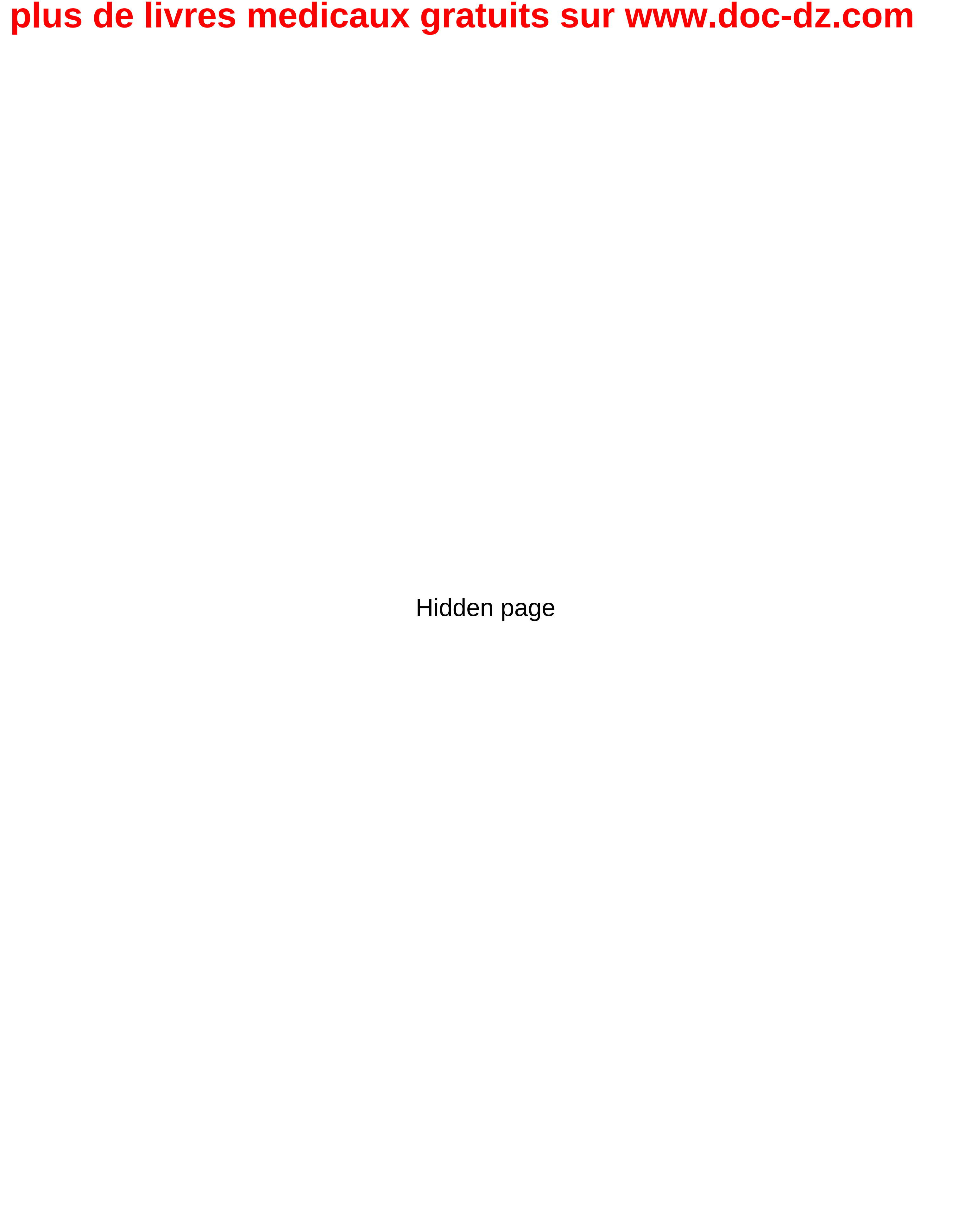
Les corps ultimo-branchiaux (télopharyngiens) proviennent d'une cinquième poche pharyngienne dont l'existence est controversée

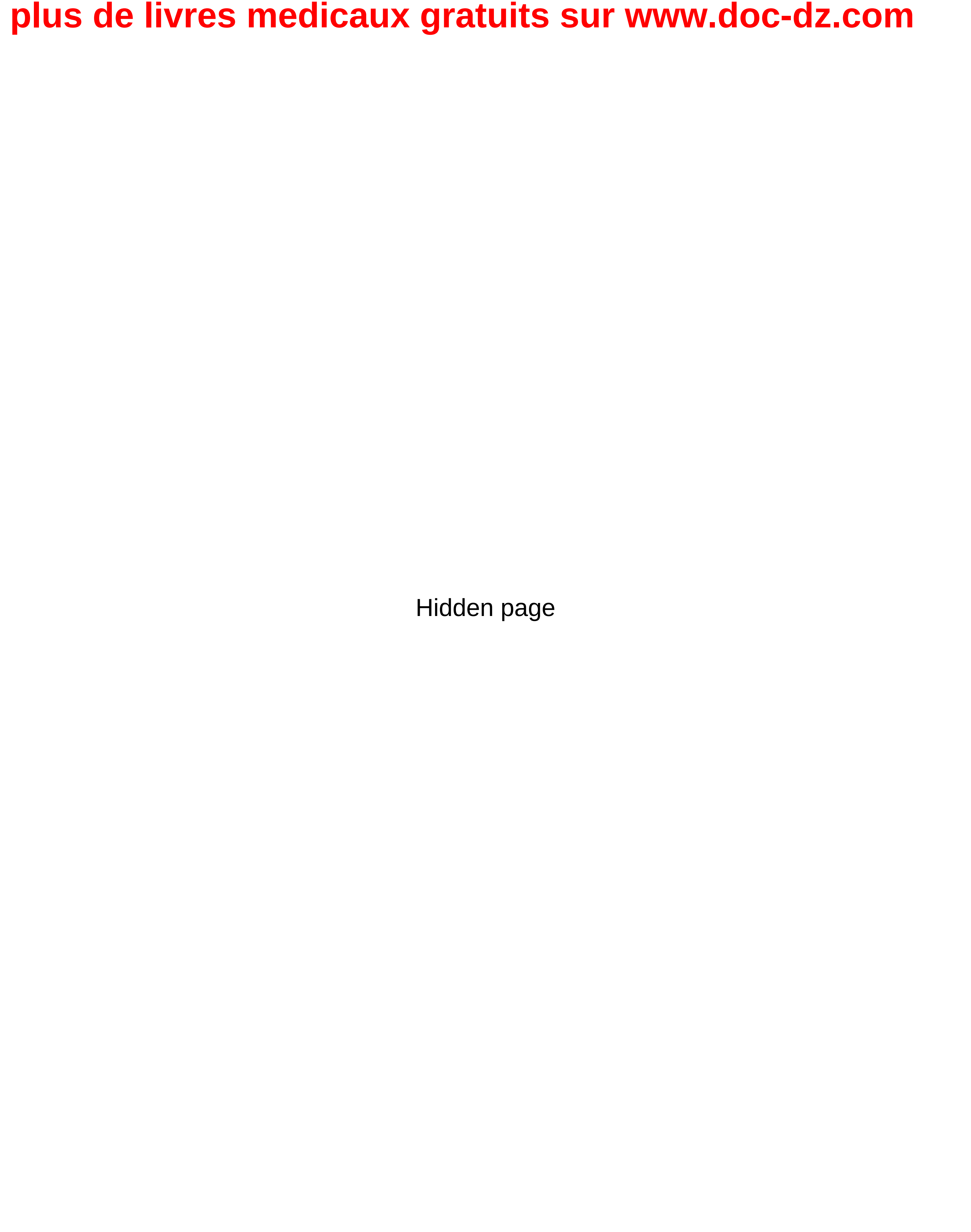
Au cours de la cinquième semaine, une petite invagination, paire, apparaît juste caudalement à la quatrième poche pharyngienne (voir Fig. 12.17). Elle a été décrite par de nombreux embryologistes comme une **cinquième poche pharyngienne**. En général, immédiatement après leur apparition, ces invaginations sont colonisées par des cellules épithéliales qui sont à l'origine des ébauches de la paire de **corps ultimo-branchiaux** (voir Fig. 12.18). Ces ébauches se détachent sans délai de la paroi pharyngienne pour migrer en direction caudale et médiale et s'implanter dans la paroi dorsale de la glande thyroïde où elles se différencient en **cellules C** (**cellules parafolliculaires**), productrices de calcitonine.

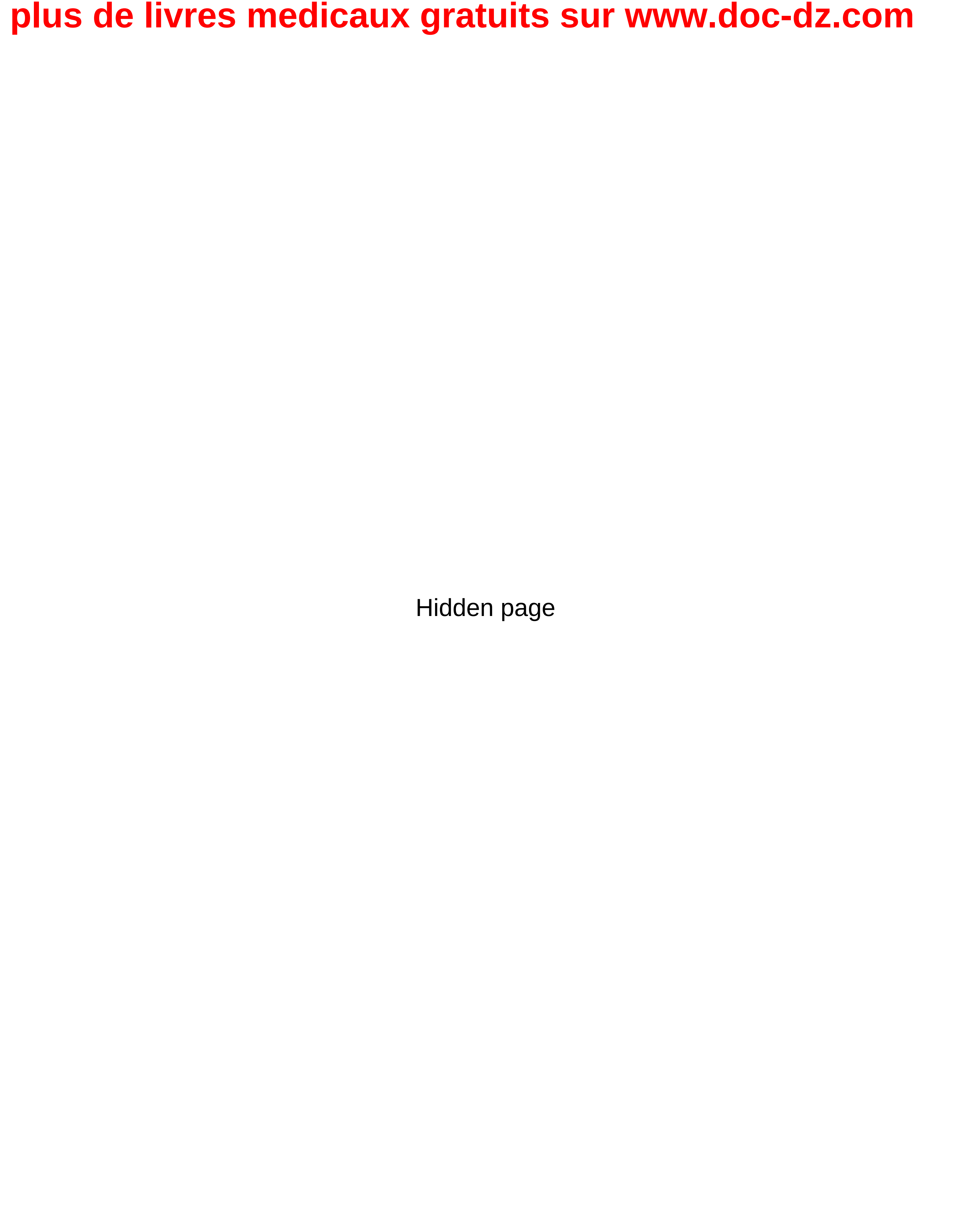
Les cellules épithéliales qui entrent dans la constitution des corps ultimo-branchiaux sont d'origine ectomésenchymateuse ; elles sont issues de la crête neurale. La quatrième placode épibranchiale a également été impliquée dans la formation des glandes parathyroïdes inférieures et supérieures (voir Ch. 13 pour la discussion des placodes épibranchiales).

LES GLANDES SALIVAIRES PROVIENNENT DE L'ECTODERME ET DE L'ENDODERME DE LA RÉGION PHARYNGIENNE

Trois paires de glandes salivaires se développent chez l'homme : les glandes **parotides, submandibulaires** et **sublinguales**. La glande parotide s'individualise à partir d'une invagination, en forme de sillon, de l'ectoderme et qui est située au niveau du pli séparant le bourgeon maxillaire du mandibulaire. Ce sillon se différencie en un conduit tubulaire qui s'enfonce dans le mésenchyme sous-jacent tout en gardant une ouverture ventrale à l'angle de la bouche primitive. Cette ouverture sera transférée à la face interne de la joue au moment où les portions jugales des bourgeons maxillaire et mandibulaire s'uniront. L'extrémité dorsale, aveugle, du tube se différencie pour constituer la glande parotide alors que le tube lui-même devient le conduit parotidien. Des invaginations similaires de l'endoderme du plancher oral et des sillons paralinguaux, de chaque côté de la langue, sont, respectivement, à l'origine des glandes submandibulaires et sublinguales.


plus de livres medicaux gratuits sur www.doc-dz.com
Hidden page


plus de livres medicaux gratuits sur www.doc-dz.com
Hidden page


plus de livres medicaux gratuits sur www.doc-dz.com
Hidden page

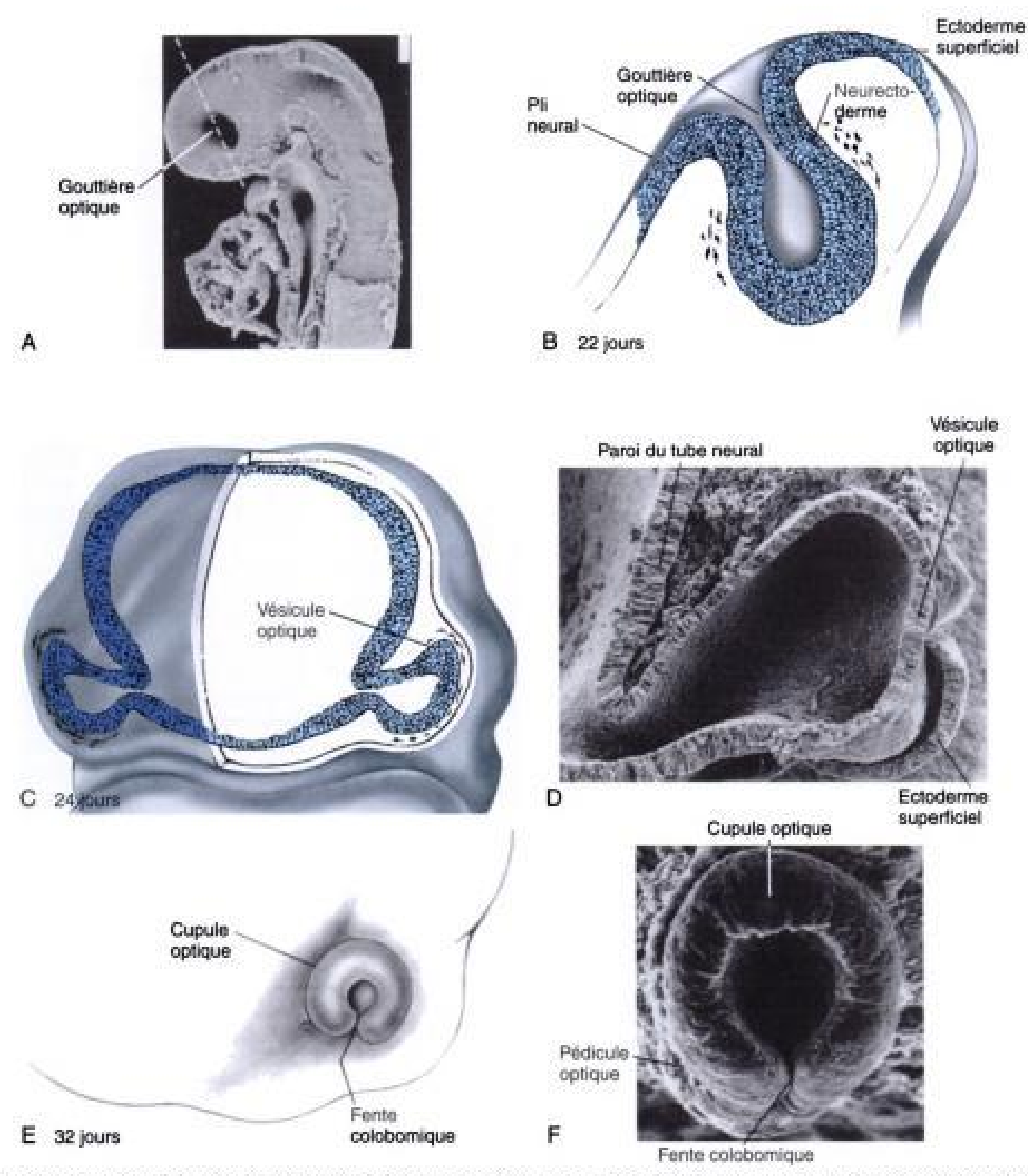
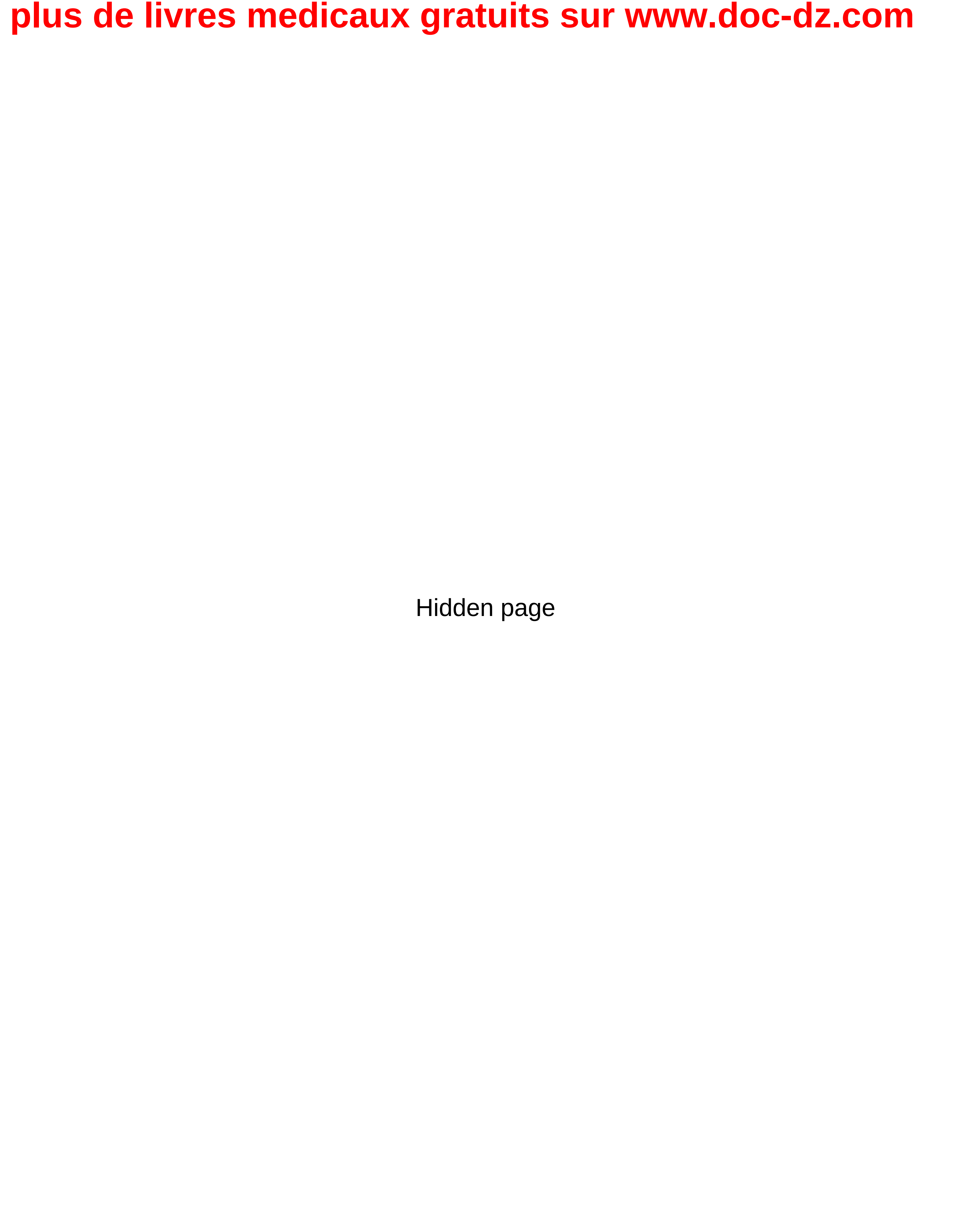


Fig. 12.19 Formation de la vésicule optique et de la cupule optique. *A, B,* La vésicule optique apparaît, au jour 22, comme une évagination des plis neuraux diencéphaliques, avant la fermeture du neuropore crânial. *C, D,* Au jour 24, les vésicules optiques se trouvent au voisinage de l'ectoderme superficiel. *E, F,* Au cours de la cinquième semaine, la vésicule optique s'invagine pour devenir la cupule optique et la fente colobomique apparaît à la face inférieure de la cupule optique et de son pédicule (*A,* de Morriss-Kay G. 1981. Growth and development of pattern in the cranial neural epithelium of rat embryos during neurulation. J Embryol Exp Morphol 65 : 225. *D,* de Garcia-Porrero JA, Colvee E, Ojeda JL. 1987. Retinal cell death occurs in the absence of retinal disc invagination. Anat Rec 217 : 395. *F,* de Morse D, McCann PS. 1984. Neurectoderm of the early embryonic rat eye. Invest Ophtalmol Vis Sci 25 : 899.)



plus de livres medicaux gratuits sur www.doc-dz.com
Hidden page

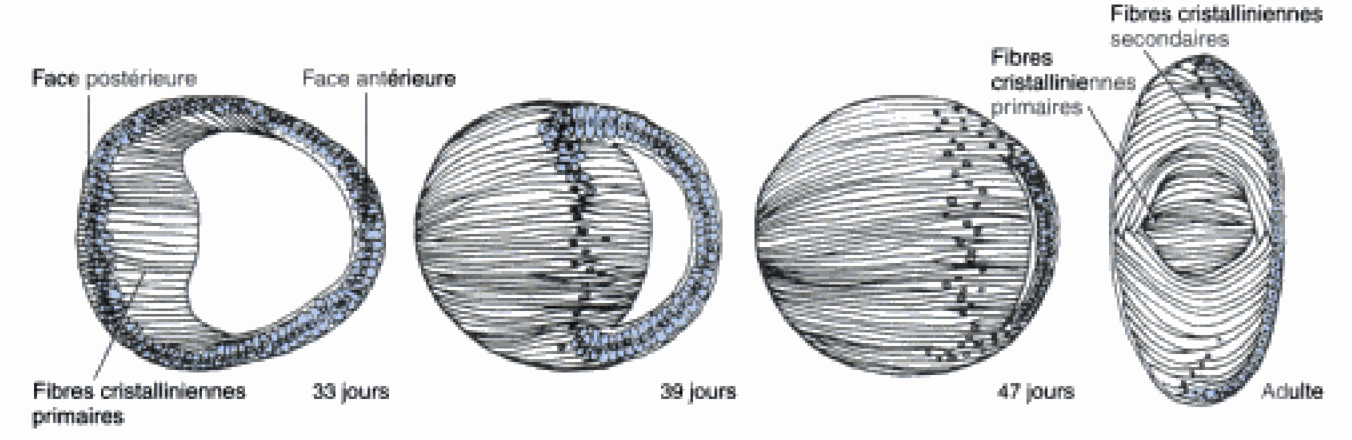


Fig. 12.21 Différenciation du cristallin. Le cristallin se développe rapidement, de la cinquième à la septième semaine, lorsque les cellules de sa paroi postérieure s'allongent et se transforment pour constituer les fibres cristalliniennes primaires. Des fibres cristalliniennes secondaires apparaissent au cours du troisième mois.

septième semaine. Après la huitième semaine, une nouvelle population de **fibres cristalliniennes secondaires**, issues de l'épithélium simple, qui se différencie à partir des cellules de la paroi antérieure de la vésicule cristallinienne, vient s'ajouter aux fibres cristalliniennes primaires.

Le cristallin et la rétine sont vascularisés par la branche hyaloïdienne de l'artère ophtalmique

Dès sa formation, au jour 32, la vésicule cristallinienne est vascularisée par une branche de l'artère ophtalmique, l'**artère hyaloïdienne**. Celle-ci se rend également à la rétine en formation (Fig. 12.22*A*) après avoir cheminé dans la fente colobomique, à la face ventrale du pédicule optique, pour atteindre l'espace lenticulo-rétinien. Les lèvres de la fente colobomique se rejoignent au jour 37, emprisonnant l'artère hyaloïdienne et sa veine satellite à l'intérieur d'un canal situé dans la paroi ventrale du pédicule optique (voir Fig. 12.22*B-D*). En mûrissant, au cours de la vie fœtale, le cristallin perd la nécessité d'être vascularisé et la portion d'artère hyaloïdienne qui traverse le corps vitré dégénère. Cependant, même chez l'adulte, le trajet de cette artère disparue persiste dans le corps vitré ; il s'agit du **canal hyaloïdien**. La portion proximale de l'artère hyaloïdienne devient l'**artère centrale de la rétine** ; elle se destine à la rétine.

Les parois externe et interne de la cupule optique se différencient, respectivement, en rétine pigmentaire et en partie optique de la rétine

Les deux parois de la cupule optique sont à l'origine des deux couches de la rétine : l'épaisse paroi interne (précédemment le disque rétinien) devient la **rétine optique**, avec les **cônes** et les **bâtonnets**, photosensibles, ainsi que les processus neuraux associés, et la paroi externe se transforme en **rétine pigmentaire**, riche en mélanine (Fig. 12.23). Au début, ces deux parois sont séparées par un **espace intrarétinien**, étroit.

La mélanine se voit pour la première fois, au jour 33, dans la rétine pigmentaire en formation. La différenciation de la rétine optique débute à la fin de la sixième semaine, lorsque la couche de cellules adjacentes à l'espace intrarétinien (homologue du neuroépithélium prolifératif qui borde le tube neural ; voir Ch. 4) commence à produire des ondes de cellules qui migrent en profondeur, vers le corps vitré. Au cours de la sixième semaine, ces cellules se disposent en deux couches pour constituer la rétine embryonnaire : une **couche neuroblastique externe** et une **couche neuroblastique interne**.

Au cours de la neuvième semaine, deux membranes supplémentaires se développent pour recouvrir les deux faces de la rétine optique. Une **membrane limitante externe** est interposée entre la rétine pigmentaire et la zone proliférative de la partie optique de la rétine ; la face interne de celle-ci est tapissée par la **membrane limitante interne** (voir Fig. 12.23*B*).

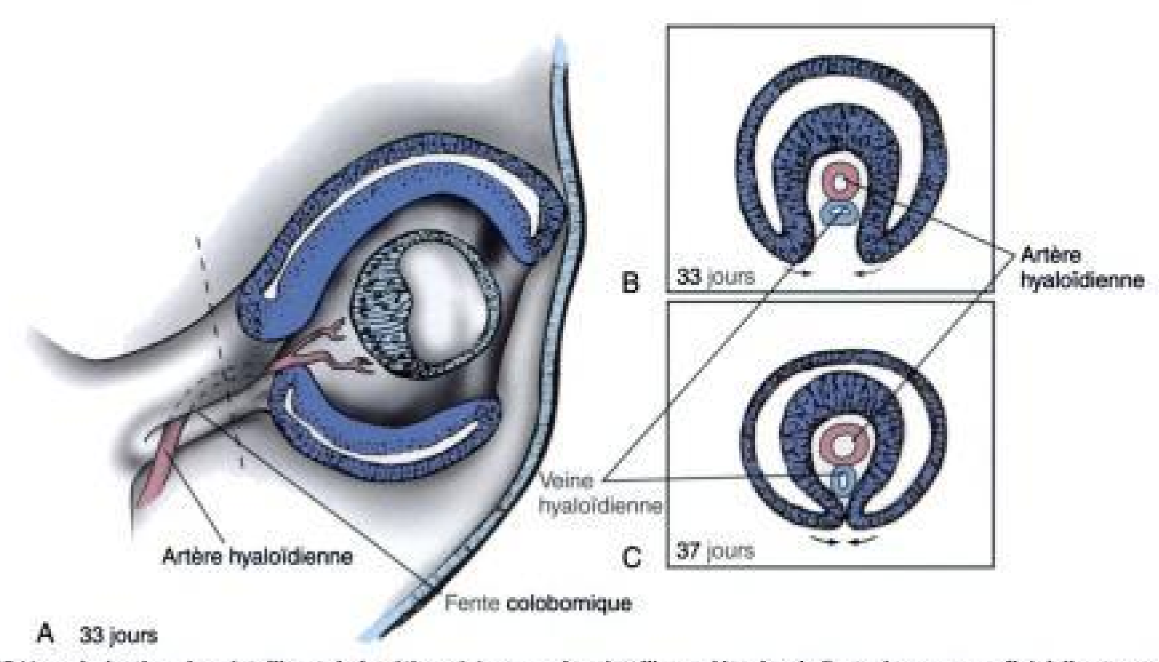


Fig. 12.22 Vascularisation du cristallin et de la rétine. *A*, Lorsque le cristallin se détache de l'ectoderme superficiel, il est vascularisé par les vaisseaux hyaloïdiens qui arrivent au cristallin par la fente colobomique. *B*, *C*, Au cours de la septième semaine, les bords de cette fente se rejoignent, emprisonnant l'artère hyaloïdienne et sa veine satellite dans le canal hyaloïdien. En mûrissant, le cristallin perd ses vaisseaux ; ceux-ci dégénèrent et ce qui reste de l'artère hyaloïdienne et de la veine correspondante devient l'artère et la veine centrales de la rétine.

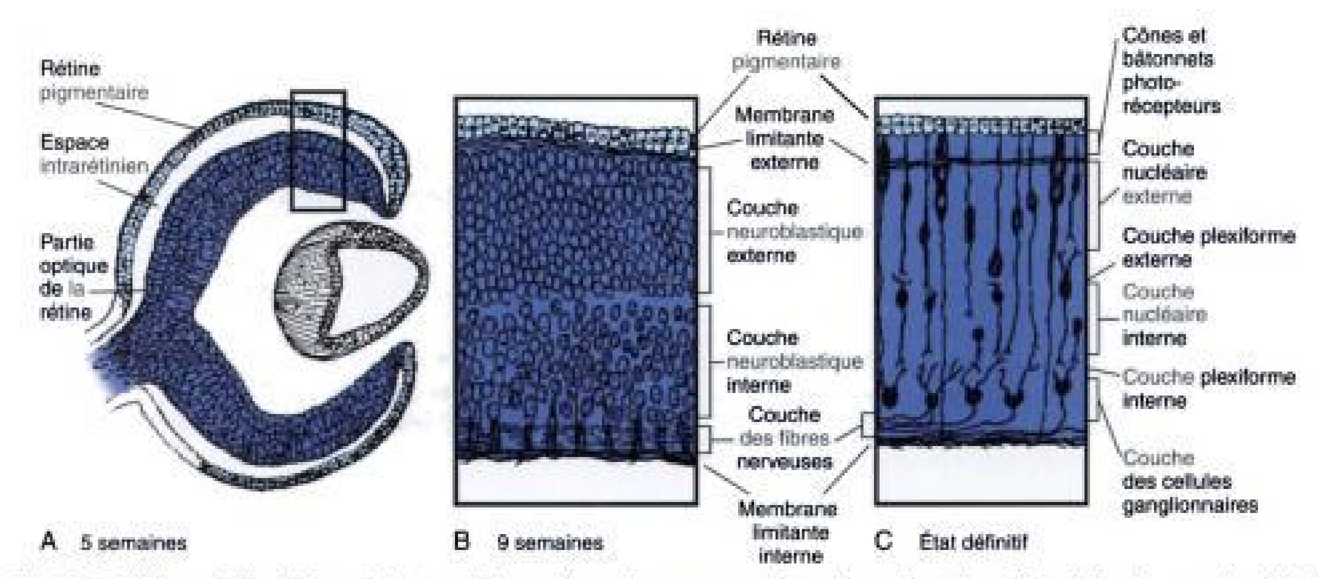


Fig. 12.23 Différenciation de la paroi interne de la cupule optique pour constituer la partie optique de la rétine. Les couches définitives de celle-ci ne se mettent en place que tardivement au cours de la vie fœtale.

Les couches cellulaires définitives de la partie optique de la rétine mature proviennent des couches neuroblastiques interne et externe. Les cônes et les bâtonnets, qui occupent la couche la plus externe de la rétine mature, proviennent de la couche neuroblastique externe. La couche neuroblastique interne fournit les **cellules ganglionnaires** et les **cellules de soutien** de la rétine. Au cours de la sixième semaine, les cellules ganglionnaires émettent des axones qui émergent à la face interne de la rétine et qui grandissent à travers elle jusqu'au pédicule optique. Ces axones constituent la **couche des fibres** nerveuses définitive, qui borde la face interne de la rétine. Toutes les couches cellulaires de la rétine définitive sont visibles au huitième mois.

Les fibres nerveuses de la rétine croissent en direction du cerveau en passant par le pédicule optique, transformant celui-ci en nerf optique

Les fibres nerveuses qui émergent des cellules ganglionnaires de la rétine, au cours de la sixième semaine, cheminent à travers le pédicule optique pour atteindre le cerveau. La lumière du pédicule est progressivement oblitérée par la croissance de ces fibres de sorte que, au cours de la huitième semaine, le pédicule optique creux est transformé en **nerf optique** (nerf crânien II) plein. Juste avant de rejoindre le cerveau, les nerfs optiques s'unissent pour former une structure en X, le **chiasma optique**. Dans celui-ci, il y a environ la moitié des fibres de chaque nerf optique qui se rendent au côté controlatéral (opposé) du cerveau. Le faisceau combiné des fibres ipsilatérales et controlatérales grandit alors, de chaque côté, en direction du corps géniculé latéral du thalamus (voir Ch. 13) où les fibres font synapse dès la huitième semaine. Plus d'un million de fibres nerveuses grandissent en direction du cerveau, à partir de chaque rétine. Le mécanisme de guidage des axones qui permet à chacun de ceux-ci d'atteindre l'endroit correct du corps géniculé latéral est envisagé dans la section des principes expérimentaux du chapitre 13.

L'espace intrarétinien, entre la rétine pigmentaire et la partie optique, disparaît au cours de la septième semaine. Les deux couches de la rétine ne fusionnent cependant jamais de manière intime et différents types de traumatisme, même un simple coup sur la tête, peuvent provoquer un **décollement de la rétine** à leur niveau.

La capsule mésenchymateuse de la vésicule optique est à l'origine de la choroïde, de la sclérotique et de la chambre antérieure

Au cours des semaines 6 et 7, la capsule mésenchymateuse qui entoure la cupule optique se différencie en deux couches : une interne, pigmentée et vascularisée, la **choroïde**, et une externe, fibreuse, la **sclérotique** (Fig. 12.24). La choroïde est, à l'origine, l'homologue de la pie-mère et de l'arachnoïde du cerveau (leptoméninge) et la sclérotique, l'homologue de la dure-mère. La sclérotique, résistante, supporte et protège les structures internes délicates du globe oculaire.

Vers la fin de la sixième semaine, le mésenchyme qui entoure la vésicule optique envahit le territoire compris entre le cristallin et l'ectoderme superficiel, constituant, par conséquent, une housse mésenchymateuse complète autour du globe oculaire en formation. Au cours de la septième semaine, le mésenchyme qui recouvre le cristallin se partage en deux feuillets qui isolent une nouvelle cavité, la **chambre antérieure de l'oeil** (voir Fig. 12.24*C*). La paroi antérieure (superficielle) de cette chambre se continue avec la sclérotique et la paroi postérieure (profonde) fait de même avec la choroïde.

Les deux couches internes de la cornée naissent de la paroi superficielle de la chambre antérieure et la troisième couche (externe) provient de l'ectoderme superficiel. Au cours de la huitième semaine, la paroi superficielle de la chambre antérieure se différencie en deux feuillets : un épithélium interne, ténu, bordant la chambre antérieure (appelé **mésothélium de la chambre antérieure**) et, à l'extérieur de celui-ci, un **feuillet post-épithélial acellulaire**. Les cellules mésenchymateuses envahissent rapidement ce dernier pour le transformer en une couche cellulaire, le **stroma** (**substance propre**). Le mésothélium de la chambre antérieure et la substance propre forment les deux couches profondes de la cornée ; celles-ci sont donc d'origine mésodermique. À l'inverse, la couche externe de la cornée, appelée **épithélium antérieur**, provient de l'ectoderme superficiel.

La paroi interne de la chambre antérieure donne la membrane pupillaire. Lorsque la chambre antérieure se constitue, son épaisse paroi postérieure reste au contact immédiat du cristallin. Les couches profondes de cette paroi se détruisent ensuite par un processus de

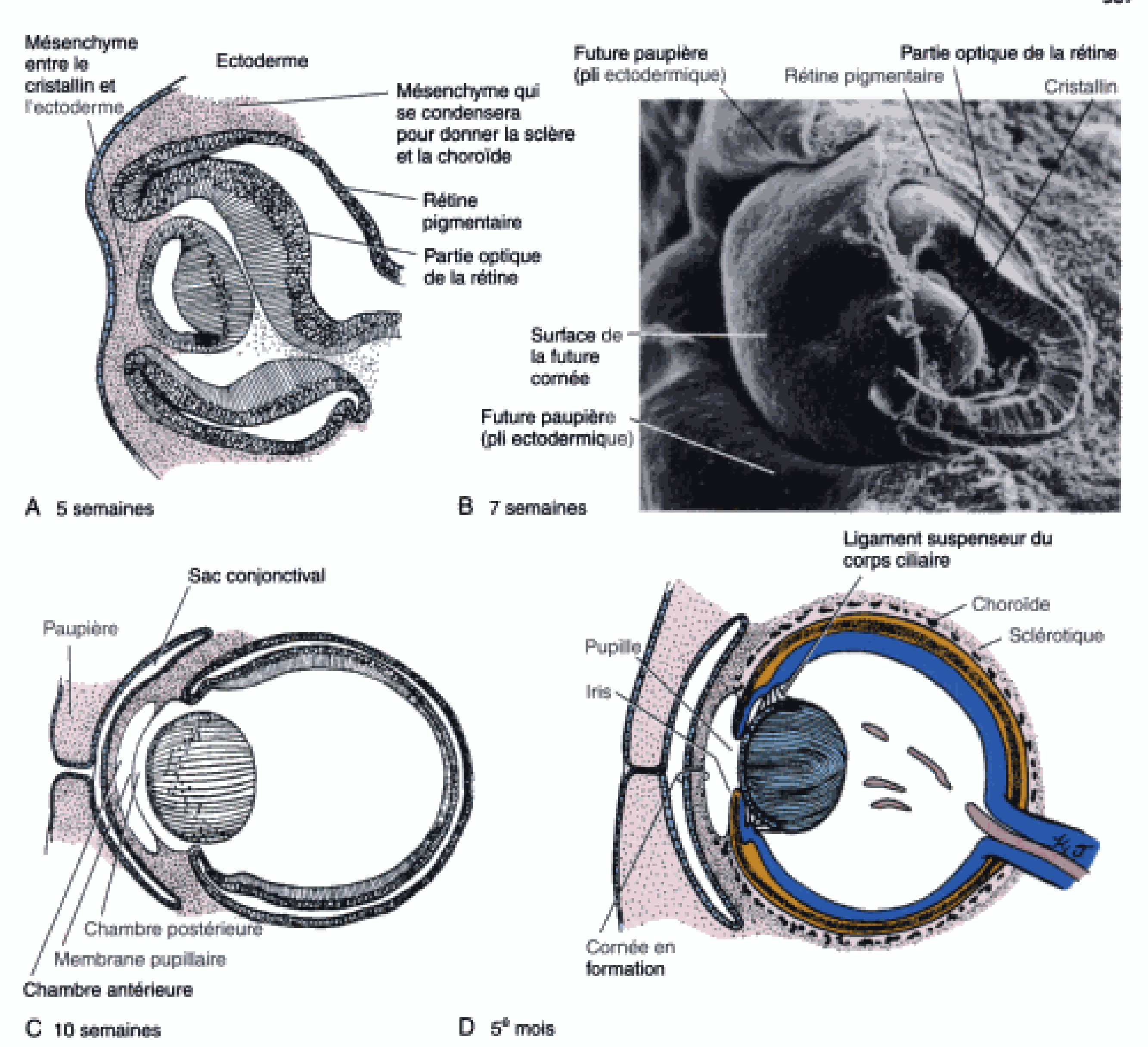
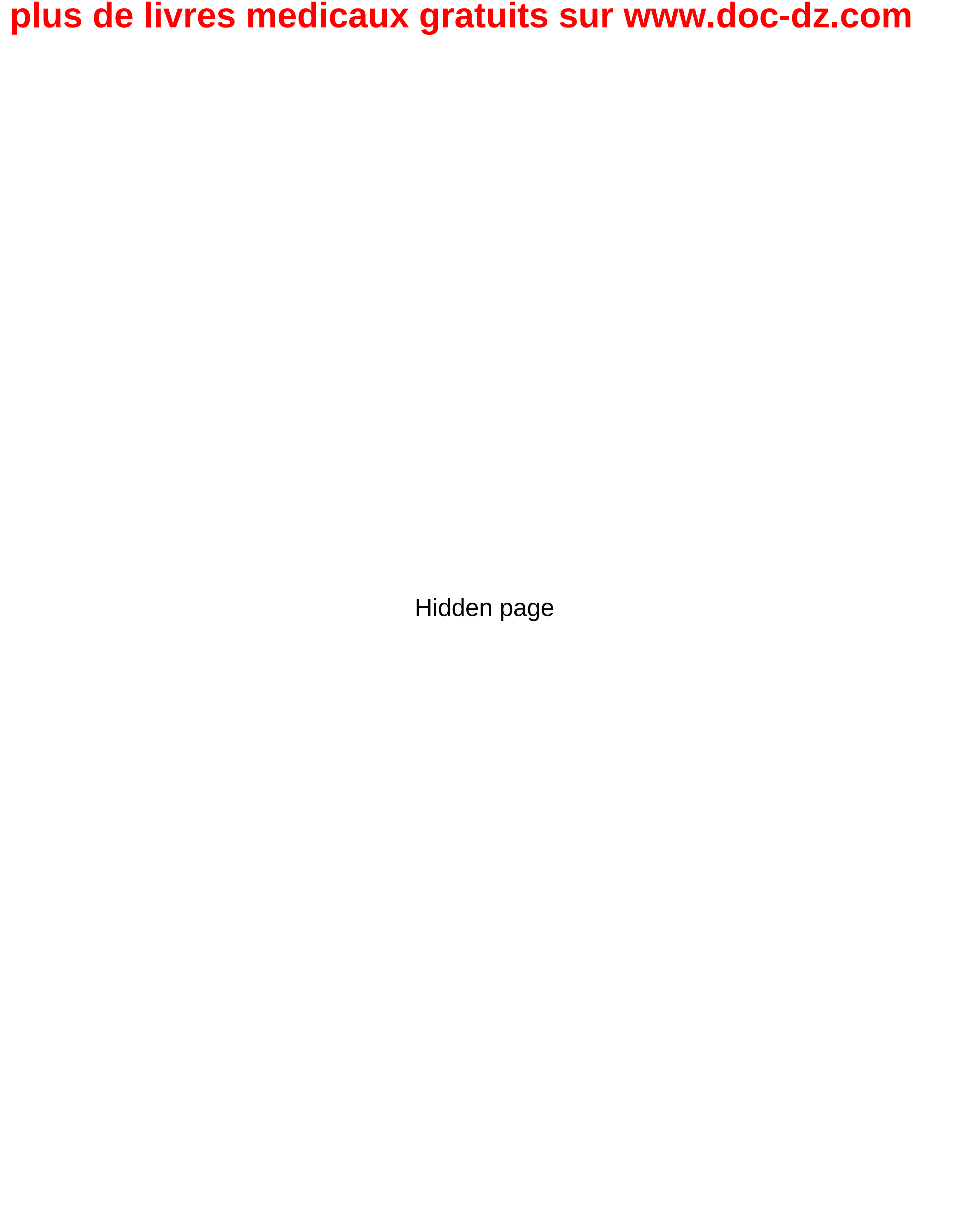


Fig. 12.24 Développement des chambres antérieure et postérieure, des paupières et des enveloppes du globe oculaire. *A, B,* Le mésenchyme qui entoure l'œil (globe oculaire) en développement est à l'origine, entre la cinquième et la septième semaine, de la choroïde et de la sclère. *C, D,* Une vacuolisation du mésenchyme forme la chambre antérieure. Très rapidement après, une vacuolisation du mésenchyme situé au-devant du cristallin donne la chambre postérieure. La membrane pupillaire qui, initialement, sépare les chambres antérieure et postérieure, se désagrège au début de la vie fœtale. Les paupières supérieure et inférieure se développent comme des plis de l'ectoderme superficiel. Elles s'unissent à la fin de la huitième semaine pour se séparer à nouveau entre le cinquième et le septième mois.

vacuolisation à l'origine d'un nouvel espace, la **chambre postérieure**, située entre le cristallin et la fine pellicule restante de la paroi (voir Fig. 12.24*C*). Appelée **membrane pupillaire**, cette fine pellicule se désagrège au début de la période fœtale pour laisser la place à une ouverture, la **pupille**, à travers laquelle les chambres antérieure et postérieure communiquent. En de rares occasions, la membrane pupillaire ne disparaît pas complètement, laissant persister de fins filaments qui traversent la pupille. La chambre postérieure peut s'étendre par la suite



Hidden page

pement (voir Fig. 12.24). Ces ébauches des paupières supérieure et inférieure grandissent rapidement l'une vers l'autre pour se rencontrer et s'unir au cours de la huitième semaine. L'espace entre les paupières fusionnées et la cornée, bordé par un épithélium dérivé de l'ectoderme, constitue le **sac conjonctival**. Les paupières se séparent à nouveau entre le cinquième et le septième mois.

Les **glandes lacrymales** naissent à partir d'invaginations de l'ectoderme, à l'angle supéro-latéral des sacs conjonctivaux, mais n'achèvent pas leur maturation avant environ six semaines après la naissance. Le liquide lacrymal produit par les glandes est excrété dans le sac conjonctival où il lubrifie la cornée. Le liquide en excès est recueilli par le conduit lacrymo-nasal et évacué vers la cavité nasale.

Hidden page

12

Troisième Partie

Développement des oreilles

Résumé

L'oreille est une structure composite avec une origine embryologique complexe. Les oreilles externe et moyenne, comme mentionné antérieurement dans ce chapitre, proviennent de constituants des premier et second arcs pharyngiens ainsi que des fentes et des poches que ceux-ci interceptent. L'oreille interne, au contraire, se développe à partir d'une **placode otique**, épidermique, qui apparaît, de chaque côté de la tête, au niveau du futur cerveau postérieur. À la fin de la troisième semaine, cette placode otique s'invagine et s'isole pour constituer une **vésicule otique** dans le mésenchyme céphalique. Cette vésicule se différencie rapidement en trois portions : une dorsale, grêle, le **canal** et le **sac endolymphatiques**, une partie centrale, dilatée, l'**utricule**, et une ventrale, effilée, le **saccule**. De la quatrième à la septième semaine, l'utricule se transforme et présente trois canaux semi-circulaires alors que l'extrémité ventrale du saccule s'allonge et s'enroule pour constituer la cochlée. Tous ces dérivés de la vésicule otique sont rassemblés sous le nom collectif de **labyrinthe membraneux**. La placode otique est également à l'origine des ganglions sensoriels du nerf vestibulo-cochléaire (nerf crânien VIII).

Des semaines 9 à 23, la condensation mésenchymateuse qui entoure le labyrinthe membraneux, appelée **capsule otique**, se chondrifie puis s'ossifie pour constituer le **labyrinthe osseux**, situé dans la partie pétreuse de l'os temporal.

La première poche pharyngienne s'allonge pour devenir le **récessus tubo-tympanique**, qui se différencie en **caisse du tympan** et **trompe auditive** (**Eustache**). Les cartilages des premier et second arcs pharyngiens donnent les trois osselets de l'oreille. Ces osselets ne se développent pas dans la caisse du tympan mais dans le mésenchyme adjacent. La caisse du tympan s'étend au cours du dernier mois de la gestation pour englober les osselets. De ce fait, ceux-ci sont tapissés par l'endoderme qui recouvre la caisse du tympan.

Le **pavillon de l'oreille** (**auricule**) se constitue à partir de six **bourgeons auriculaires**, qui apparaissent, au cours de la sixième semaine, sur les angles en regard des premier et second arcs pharyngiens. La première fente pharyngienne s'allonge pour devenir l'ébauche du conduit auditif externe. Cependant, l'ectoderme qui borde celui-ci prolifère secondairement pour former un **bouchon méatal** qui remplit complètement la portion interne du conduit. Les deux tiers internes du conduit définitif se constituent par recanalisation de ce bouchon au cours de la vingt-sixième semaine. La membrane tympanique dérive de la membrane pharyngienne qui sépare la première fente pharyngienne de la première poche. Il s'agit, de ce fait, d'une structure à trois feuillets comprenant un externe, ectodermique, un intermédiaire, mésodermique, le **stratum fibreux**, et un interne, endodermique. La membrane tympanique définitive se met en place pendant la recanalisation du méat acoustique externe.

Développement du labyrinthe membraneux, de la caisse du tympan, de la trompe auditive, des osselets de l'oreille, de l'oreille externe et de la membrane du tympan



plus de livres medicaux gratuits sur www.doc-dz.com
Hidden page

L'OREILLE INTERNE SE FORME PAR INVAGINATION D'UNE PLACODE OTIQUE DANS L'ECTODERME SUPERFICIEL DE LA TÊTE

Vers la fin de la troisième semaine, un épaississement de l'ectoderme superficiel, appelé **placode otique** ou **disque otique**, apparaît près de la région de chaque pli neural du rhombencéphale (cerveau postérieur) (Fig. 12.25). Cette placode est l'ébauche du labyrinthe membraneux de l'oreille interne, en ce compris les récepteurs sensoriels de l'audition et de l'équilibre ainsi que le **ganglion stato-acoustique** du **nerf vestibulo-cochléaire** (nerf crânien VIII) dont dépendent ces récepteurs. La croissance céphalique entraîne le déplacement de la placode otique en direction caudale, jusqu'au niveau du second arc pharyngien. Au cours de la quatrième semaine, la placode otique s'invagine progressivement pour former, d'abord, la **dépression otique**, puis la **vésicule otique**, creuse et fermée (voir Fig. 12.25). Un pédicule ectodermique connecte transitoirement la vésicule otique à la surface mais disparait à la fin de la quatrième semaine.

La vésicule otique se différencie en sac endolymphatique, dorsal, en utricule, intermédiaire, et en saccule, ventral

Au jour 26, la région dorso-médiale de la vésicule otique commence à s'allonger pour former un **appendice endolymphatique** (Fig. 12.26*A,B*). Simultanément, le reste de la vésicule otique se différencie en **utricule**, dilaté, et en **saccule**, effilé et ventral. L'appendice endolymphatique continue de s'allonger au cours des semaines suivantes et sa portion distale se renfle pour constituer le **sac endolymphatique** ; celui-ci reste en connexion avec l'utricule par un mince **conduit endolymphatique** (voir Fig. 12.26*C*).

Au cours de la cinquième semaine, l'extrémité ventrale du saccule s'allonge à son tour, en s'enroulant, pour former le **conduit cochléaire**, qui est l'ébauche de la cochlée (voir Fig. 12.26*D,E*). La communication entre celle-ci et l'utricule se rétrécit et devient le **ductus reuniens**. Au cours de la septième semaine, les cellules du conduit cochléaire se différencient en **organe spiral de Corti** (la structure qui contient les cellules ciliées réceptrices, capables de transformer les vibrations sonores en influx électriques). L'organe de Corti est innervé par des fibres sensitives du **ganglion spiral** (**ganglion cochléaire**) disposé dans les spires de la cochlée. Ces fibres constituent la **branche cochléaire** du nerf vestibulo-cochléaire et font synapse dans le corps géniculé médial de l'encéphale (voir Ch. 13).

Au cours de la septième semaine, trois diverticules aplatis croissent à partir de la portion utriculaire de la vésicule otique et se différencient, les uns à la suite des autres, en **conduits semi-circulaires antérieur, postérieur** et **latéral** (voir Fig. 12.26*D,E* ; échelle temps). Une petite dilatation, l'**ampoule**, apparaît à une des extrémités de chacun de ces conduits. Les structures contenant les cellules sensorielles, ciliées, au niveau des ampoules et de l'utricule, qui sont responsables de la détection des accélérations et de l'orientation de la tête, sont innervées par le **ganglion vestibulaire** du nerf vestibulo-cochléaire. Les fibres de ce ganglion constituent la **branche vestibulaire** du nerf vestibulo-cochléaire.

Le mésenchyme qui entoure le labyrinthe membraneux commence à se chondrifier durant la neuvième semaine et produit la **capsule otique**, cartilagineuse. Des expériences de transplantation ont montré que la présence de la vésicule otique est nécessaire pour induire la chondrogenèse du mésenchyme et que la forme de la vésicule contrôle la morphogenèse de la capsule. Du troisième au cinquième mois, la couche de cartilage, qui entoure immédiatement le labyrinthe membraneux, subit une vacuolisation à l'origine d'une cavité un peu plus grande que le labyrinthe membraneux. Celui-ci est suspendu dans la cavité grâce à un liquide, la **périlymphe**, et l'espace compris entre le labyrinthe membraneux et les parois de la capsule otique est appelé **espace périlymphatique**. La capsule otique s'ossifie entre les semaines 16 et 23 pour constituer la **partie pétreuse** de l'**os temporal** (Fig. 12.27). Le progrès de l'ossification aboutit, plus tard, à la formation de la partie mastoïdienne de l'os temporal. L'enveloppe osseuse qui abrite le labyrinthe membraneux et la périlymphe constitue le **labyrinthe osseux**.

LA CAVITÉ DE L'OREILLE MOYENNE ET LA TROMPE AUDITIVE DÉRIVENT DE LA PREMIÈRE POCHE PHARYNGIENNE ET SONT TAPISSÉES D'ENDODERME

Comme mentionné dans la première partie de ce chapitre, la première poche pharyngienne s'allonge pour donner naissance au **récessus tubo-tympanique** ; celui-ci se différencie ensuite en une portion dilatée, la

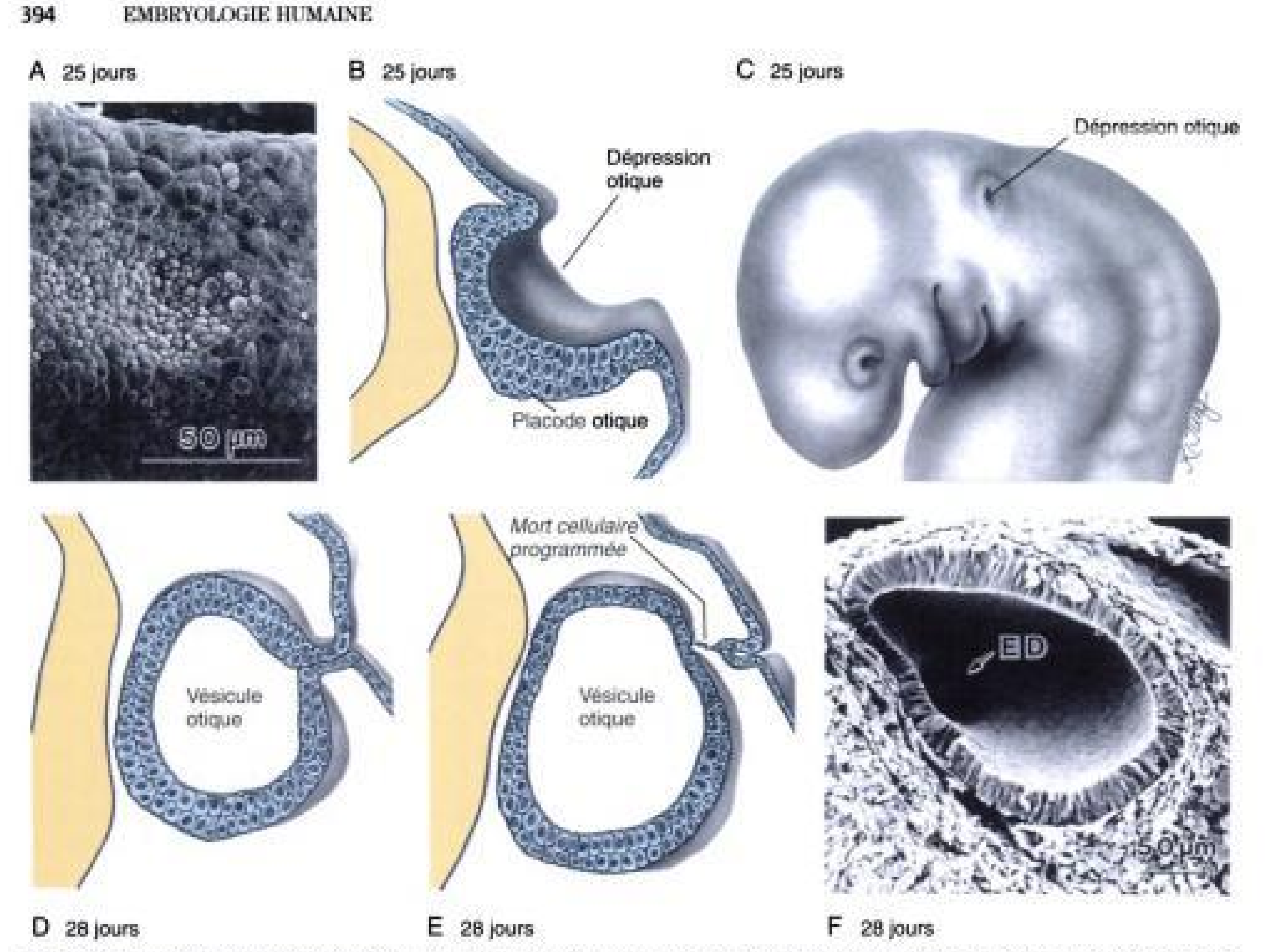


Fig. 12.25 Formation de la vésicule otique. *A*, La placode otique apparaît dans l'ectoderme superficiel adjacent au rhombencéphale, vers la fin de la troisième semaine. *B, C*, Au jour 25, la placode s'invagine pour former la dépression otique. *D-F*, A la fin de la quatrième semaine, la poursuite de l'invagination fournit la vésicule otique qui se détache rapidement de l'ectoderme superficiel (ED = conduit endolymphatique). (*A, F*, de Kikuchi T, Tonosaki A, Takasaka T. 1988. Development of apical-surface structures of mouse otic placode. Acta Otolaryngol 106 : 200.).

caisse du tympan de l'oreille moyenne, et en un tube allongé, la **trompe auditive** (**Eustache**), qui met la caisse du tympan en communication avec le pharynx. Au cours de la septième semaine, les précurseurs cartilagineux des trois **osselets de l'oreille** se condensent dans le mésenchyme des premier et second arcs pharyngiens, près de la caisse du tympan (voir Fig. 12.26). Comme indiqué dans la première partie de ce chapitre, le cartilage du processus mandibulaire est à l'origine du marteau, celui du processus maxillaire donne l'enclume et le cartilage du second arc, l'étrier. Les osselets en développement restent inclus dans le mésenchyme adjacent à la caisse du tympan jusqu'au huitième mois de la gestation. Les muscles qui leur sont associés — le **tenseur du tympan** et le **muscle de l'étrier** — apparaissent au cours de la neuvième semaine, dans le mésenchyme des premier et second arcs pharyngiens.

Au cours du neuvième mois du développement, le mésenchyme qui entoure les osselets de l'oreille et les muscles qui leur sont associés se dissipe et la caisse du tympan s'agrandit pour les inclure (voir Fig. 12.26*E*). De ce fait, l'endoderme qui tapisse la caisse du tympan entoure également les osselets tout en leur fournissant un méso transitoire auquel ils sont appendus jusqu'à ce que se développent les ligaments définitifs.

Dans l'intervalle, la membrane pharyngienne, qui sépare la caisse du tympan du méat auditif externe (dérivé de la première fente pharyngienne), se trans-

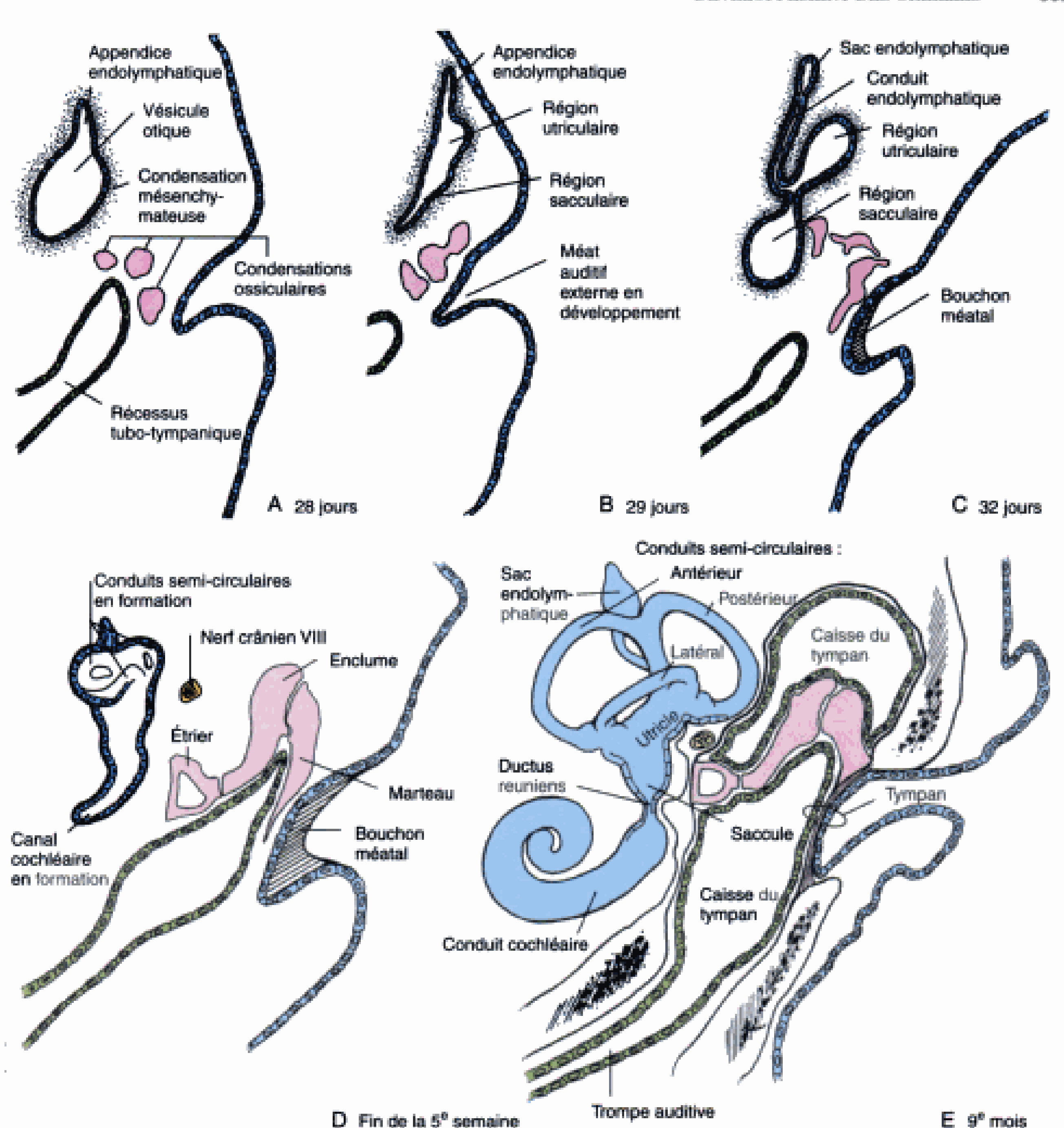


Fig. 12.26 Développement de l'oreille. Les constituants de l'oreille interne, de l'oreille moyenne et de l'oreille externe se mettent en place, de manière coordonnée, à partir de plusieurs structures embryonnaires. La vésicule otique est à l'origine du labyrinthe membraneux de l'oreille interne et des ganglions du huitième nerf crânien. *A, B*, L'extrémité supérieure de la vésicule otique émet un appendice endolymphatique et son corps se différencie ensuite en régions utriculaire et sacculaire. *C, D*, L'appendice endolymphatique s'allonge pour constituer le sac et le conduit endolymphatiques ; l'utricule est à l'origine des trois conduits semi-circulaires et l'extrémité inférieure du saccule s'étire et s'enroule pour donner le canal cochléaire. Dans le même temps, les trois osselets de l'oreille naissent de condensations mésenchymateuses issues des premier et second arcs pharyngiens ; la première poche pharyngienne s'élargit pour donner le récessus tubo-tympanique (la future caisse du tympan) et la première fente pharyngienne (le futur méat auditif externe) se remplit d'un bouchon méatal transitoire constitué de cellules ectodermiques. *E*, Enfin, au cours du neuvième mois, le récessus tubo-tympanique s'agrandit pour englober les osselets de l'oreille et devenir la cavité fonctionnelle de l'oreille moyenne. Le tympan définitif représente la première membrane pharyngienne. Il s'agit, par conséquent, d'une structure à trois couches, comprenant de l'ectoderme, du mésoderme et de l'endoderme.

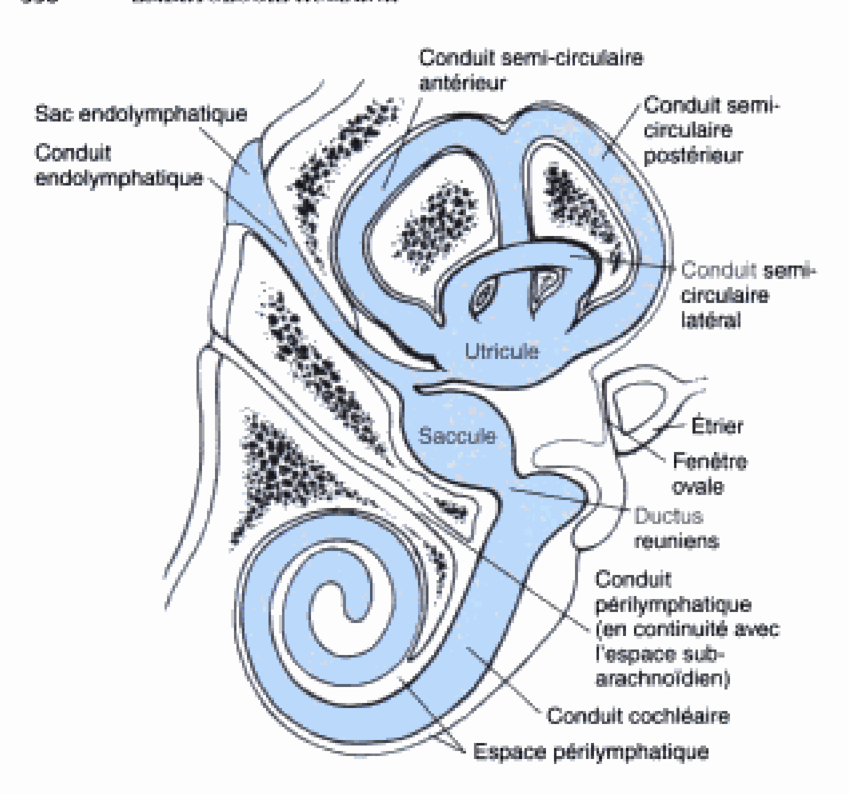


Fig. 12.27 Le labyrinthe membraneux définitif est suspendu dans l'espace périlymphatique, rempli de liquide et situé dans le labyrinthe osseux de la partie pétreuse de l'os temporal. l'espace périlymphatique est en communication avec l'espace subarachnoïdien par le conduit périlymphatique. Le labyrinthe membraneux lui-même est rempli d'endolymphe.

forme en **tympan** ou **membrane tympanique** (voir Fig. 12.26*E*). La membrane tympanique comprend un revêtement externe d'ectoderme, un feuillet endodermique, interne, et une couche mésodermique intermédiaire, le **stratum fibreux**. Comme décrit ci-dessous, la couche ectodermique définitive se constitue au cours du processus de recanalisation à l'origine du méat auditif externe définitif.

Une cause banale de surdité tient au développement d'une petite tumeur bénigne dans la caisse du tympan ; il s'agit du **cholestéatome**. Quoique l'origine de cette tumeur soit controversée, une théorie en vogue suggère qu'elle se développe à partir de petits « épaississements épidermoïdes » de l'endoderme qui tapisse la caisse du tympan. Ces épaississements sont censés se constituer chez tous les embryons normaux mais ce ne serait qu'occasionnellement qu'ils persisteraient et proliféreraient pour donner un cholestéatome.

Au cours du neuvième mois, les osselets suspendus adoptent leurs rapports fonctionnels mutuels et avec les formations associées des oreilles externe, moyenne et interne. L'extrémité ventrale du marteau s'attache au tympan et la platine de l'étrier s'unit à la **fenêtre ovale**, un petit orifice du labyrinthe osseux fermé par le labyrinthe membraneux (voir Figs.12.26*E* et 12.27). Les vibrations sonores sont transmises du tympan à la fenêtre ovale, par la chaine articulée des osselets, et de la fenêtre ovale à la cochlée, par le liquide qui remplit l'espace périlymphatique. La cochlée transforme ces vibrations en influx nerveux.

Toujours au cours du neuvième mois, la caisse du tympan s'étend dans la partie mastoïdienne de l'os temporal pour constituer l'**antre mastoïdien**. Les **cellules aériques mastoïdiennes** ne se développent toutefois pas avant l'âge de deux ans, lorsque l'action du muscle sterno-cléido-mastoïdien sur la partie mastoïde de l'os temporal induit la formation de celles-ci.

L'OREILLE EXTERNE DÉRIVE DE LA PREMIÈRE FENTE PHARYNGIENNE ET DES PREMIER ET SECOND ARCS PHARYNGIENS

L'oreille externe comprend un **méat auditif externe**, en entonnoir, et un **pavillon (auricule)**. Le précurseur du méat auditif externe se met en place par creusement de la première fente pharyngienne, au cours de la sixième semaine. Cependant, l'ectoderme qui



Hidden page

sont l'**antitragus**, l'**anthélix** et la **conque**. À l'exception du tragus, ces noms reflètent la forme des portions correspondantes de l'auricule qui en résulteront. Le tragus tire son nom de la touffe de poil, à la manière de la barbiche d'un bouc (du grec *tragos*, bouc) qui peut le recouvrir. Au cours de la septième semaine, les bourgeons auriculaires commencent à grandir, à se différencier et à fusionner pour donner la forme définitive de l'auricule. Celui-ci, au fur et à mesure que la face se constitue, est progressivement transposé de sa localisation originale, basse et sur le côté du cou, vers une situation plus rostrale et plus latérale.

L'absence ou le développement anormal d'un ou plusieurs bourgeons auriculaires peut induire des malformations de l'auricule. Un défaut qui supprime la croissance de tous les reliefs peut provoquer une **micro-otie** (petit pavillon) ou une **anotie** (absence de pavillon). Des bourgeons accessoires peuvent également exister et être responsables d'**appendices auriculaires.**

Applications cliniques

Anomalies crânio-faciales

Il a été estimé que les différents types d'**anomalies crânio-faciales** — y compris les malformations du processus fronto-nasal, les défauts des fentes, les troubles de la voûte et ceux des dérivés des arcs pharyngiens — représentent environ un tiers de toutes les malformations congénitales. La plupart des anomalies crânio-faciales ont une étiologie multifactorielle (voir la section des applications cliniques du Ch. 7) bien que, dans certains types, comme, par exemple, le syndrome de Meckel (Fig. 12.29), héréditaire à caractère autosomique récessif, une base génétique évidente puisse souvent être établie. Un certain nombre de tératogènes sont également reconnus responsables de malformations crânio-faciales. Le tératogène crânio-facial le plus important au plan clinique — et probablement le mieux étudié — est l'alcool. Des médicaments, comme l'hydantoïne et l'accutane, peuvent également provoquer des anomalies crânio-faciales chez l'homme, tout comme le toluène, la cigarette, les radiations ionisantes ou l'hyperthermie.

La cause la plus commune d'holoprosencéphalie peut être la consommation d'alcool au cours de la troisième semaine de la grossesse

Des troubles dans l'induction précoce du cerveau antérieur (prosencéphale) peuvent provoquer tout un spectre d'anomalies connues sous le nom d'**holoprosencéphalie**. Le processus fronto-nasal, la voûte du crâne, les structures de l'étage moyen de la face, tout comme le cerveau antérieur lui-même, peuvent être affectés en fonction de la sévérité de l'atteinte. La grande majorité des cas d'holoprosencéphalie sont provoqués par la consommation d'alcool pendant la période au cours de laquelle se déroulent les événements responsables de l'induction du cerveau antérieur. Il est admis que l'holoprosencéphalie induite par l'alcool représente la cause la plus commune du retard mental congénital dans le monde occidental. Le spectre des anomalies caractéristiques de l'holoprosencéphalie a également été induit chez la souris par administration d'alcool au cours de la période appropriée de sensibilité.

L'holoprosencéphalie est la forme la plus dramatique et la plus dommageable du **syndrome de l'alcool fœtal** dans l'ensemble des anomalies que peut déclencher la consommation d'alcool pendant la grossesse. Il est très important de se rendre compte que l'holoprosencéphalie par consommation d'alcool est induite au cours du premier mois de la grossesse. Une consommation d'alcool aussi faible que 80 grammes par jour, au cours de la période de sensibilité, peut provoquer des altérations significatives et il a même été admis qu'une seule virée pouvait être tératogène. La consommation chronique d'alcool, même en petite quantité, plus tard dans la grossesse, peut engendrer d'autres effets moins délétères, comme un certain retard de croissance ou des tares physiques mineures. Peu de femmes sont clairement averties, bien qu'il soit important d'éviter l'alcool pendant toute la grossesse, qu'il est *capital* de s'abstenir de boire au cours des semaines qui suivent tout rapport sexuel susceptible d'être suivi d'une grossesse, que la femme sache ou non qu'elle est enceinte. Il est, dès lors, de la plus grande importance que des conseils appropriés soient dis-



Fig. 12.29 Syndrome de Meckel. Les altérations holoprosencéphaliques de l'étage moyen de la face, y compris l'absence des bulbes olfactifs, sont des manifestations communes de ce syndrome autosomique récessif. (Photographie aimablement offerte par le Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio.)

pensés à des couples envisageant d'avoir un enfant. Il est admis que le syndrome de l'alcool fœtal affecte 2 sur 1000 enfants nés vivants.

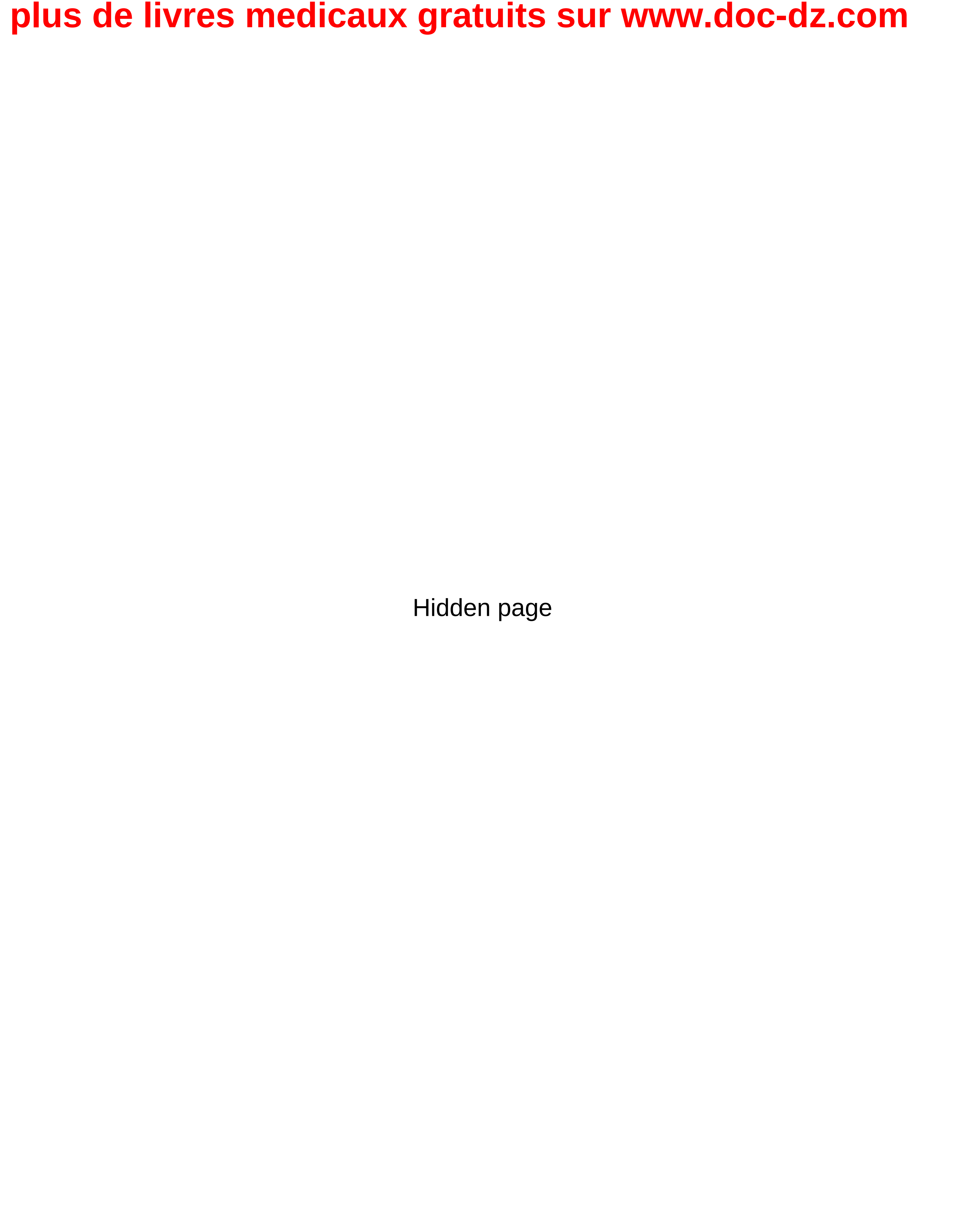
D'autres causes d'holoprosencéphalie sont connues. Des enfants avec des anomalies typiques sont nés de mères ayant inhalé du toluène au cours de la période critique d'induction du cerveau antérieur ; les enfants de mères diabétiques présentent également des risques accrus. L'holoprosencéphalie peut aussi survenir en cas d'anomalies chromosomiques telles que les trisomies 13, 18 et 21 ou par mutation d'un seul gène (voir la section des principes expérimentaux).

L'holoprosencéphalie et d'autres syndromes crânio-faciaux ont des degrés variables de gravité

Les anomalies du cerveau antérieur, caractéristiques de l'holoprosencéphalie, résultent de troubles du développement du cerveau antérieur ventro-médial et comprennent des altérations des nerfs olfactifs, des bulbes olfactifs, des tractus olfactifs, du cortex olfactif basal et des structures associées comme le lobe limbique, l'hippocampe et les corps mamillaires. Le corps calleux est parfois affecté. Dans l'holoprosencéphalie, le cerveau postérieur est généralement normal bien que l'exposition à l'alcool, un peu plus tard dans le développement, puisse y induire des altérations par suite d'interférences dans son induction par le processus notochordal.

Les anomalies faciales typiques d'une holoprosencéphalie entièrement développée comprennent un petit nez retroussé, une grande lèvre supérieure avec un philtrum déficient, un palais très cambré et une rétrognathie (mâchoire inférieure courte et rétractée). Le crâne est petit (microcéphalie) et le cerveau présente des altérations. Les formes particulièrement sévères impliquent des troubles graves des structures faciales provenant du processus fronto-nasal, plus particulièrement des placodes nasales. L'absence de formation des processus nasaux médiaux entraîne l'agénésie du processus intermaxillaire (Fig. 12.30*A*) et la réduction ou l'absence d'autres structures de l'étage moyen de la face, tels que les os nasaux, le septum nasal et l'os ethmoïde. La conséquence peut être une **cébocéphalie** (une seule narine ; voir Fig. 12.30*B*), l'**hypotélorisme** (yeux rapprochés ; Fig. 12.30*C*) ou la **cyclopie** (un seul oeil ; Fig. 12.30*D*). D'autre part, des atteintes modérées d'holoprosencéphalie sont caractérisées par des anomalies relativement mineures de l'étage moyen de la face et par de la **trigonocéphalie**, ou crâne en forme de triangle, résultant de la fermeture prématurée (**synostose**) de la suture entre les os frontaux, provoquant la compression des hémisphères cérébraux en croissance.

Une atteinte familiale, appelée **syndrome de dysplasie crânio-fronto-nasale**, se caractérise par un crâne grand et étroit, connu sous le nom d'**acrocéphalie** (**crâne en tour**), consécutif à la synostose prématurée de la suture coronale, par un **hypertélorisme** (yeux très écartés) ainsi que par une fente naso-labiale. La pathogénie de ce syndrome n'est pas bien comprise. Deux autres syndromes crânio-faciaux, qui impliquent également la synostose prématurée des sutures du crâne, sont le syndrome d'Apert et celui de Crouzon (Fig. 12.31).



plus de livres medicaux gratuits sur www.doc-dz.com
Hidden page



Fig. 12.31 Syndrome d'Apert. Chez cet enfant, les sutures coronales ont fusionné prématurément et, de ce fait, le crâne a été contraint d'adopter une forme en « tour » (acrocéphalie) pour s'adapter à la croissance du cerveau. (Photographie aimablement offerte par le Dr. David Billmire.)

Les facteurs qui troublent la fusion des bourgeons faciaux sont à l'origine des fentes

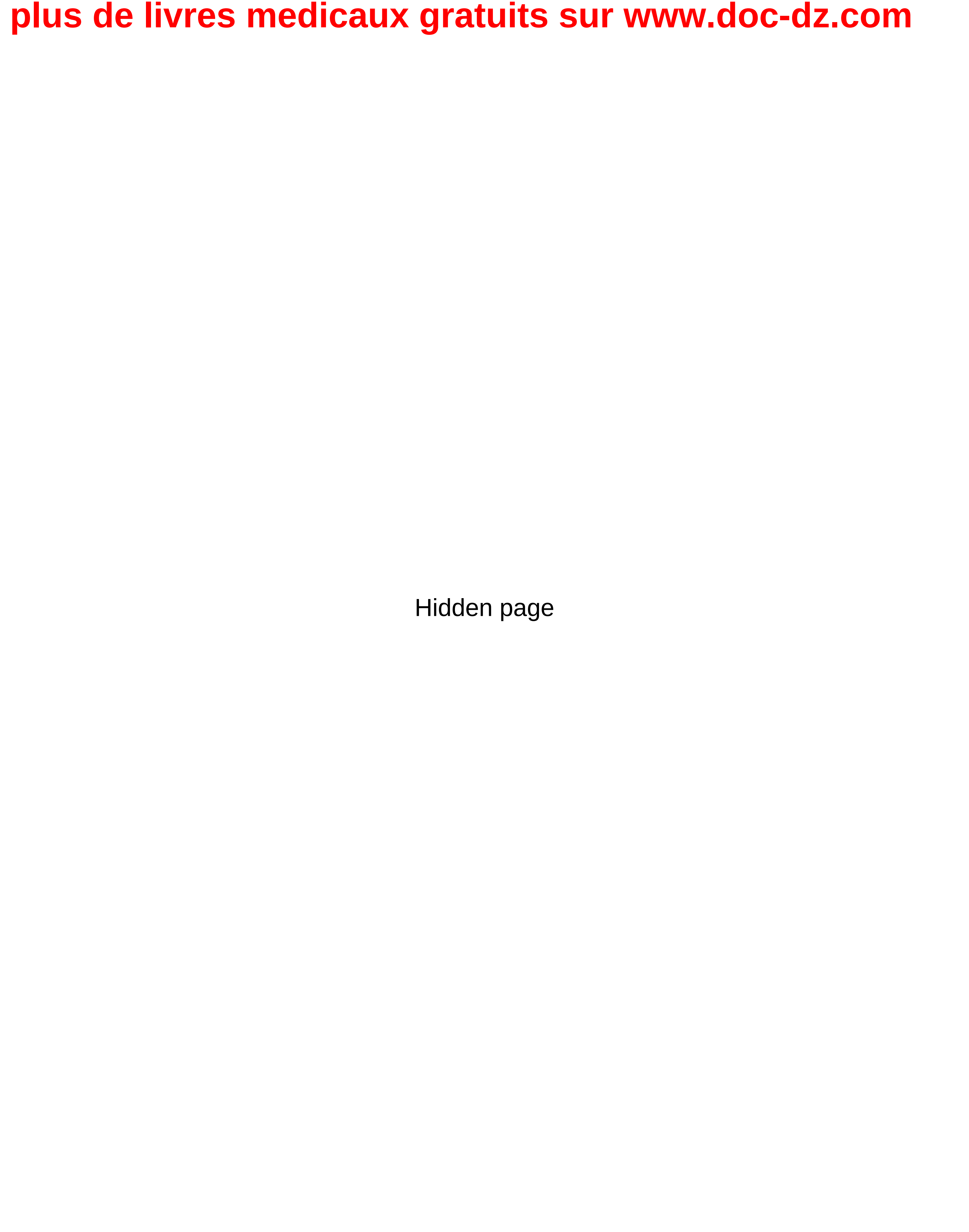
Comme indiqué dans la première partie de ce chapitre, la face résulte de la croissance et de la fusion de cinq bourgeons. L'absence totale ou partielle de fusion entre n'importe lequel de ces bourgeons est à l'origine d'une **fente faciale** qui peut être uni- ou bilatérale. Les deux formes les plus répandues sont la **fente labiale** (Fig. 12.32 et 12.33), provoquée par l'absence de fusion entre le bourgeon maxillaire et le processus intermaxillaire, et la **fente palatine** (voir Fig. 12.33), provenant du fait que les processus palatins ne se sont pas unis l'un à l'autre, sur la ligne médiane. Bien que la fente labiale et la fente palatine soient souvent concomitantes, les deux défauts diffèrent par leur distribution suivant le sexe, l'association familiale, la race et la géographie ; elles doivent, par conséquent, avoir des étiologies différentes.

La fente labiale a été attribuée à l'hypoplasie du mésenchyme du bourgeon maxillaire qui entraînerait un contact inadéquat entre ce dernier, le processus nasal médial et le processus intermaxillaire. La fente labiale qui en résulte peut varier en longueur, depuis l'incision minime du bord libre de la lèvre, juste au côté latéral du philtrum, jusqu'à la fente qui sépare complètement la partie latérale de la lèvre du philtrum et de la cavité nasale. La profondeur de la fente varie également : certaines n'affectent que les tissus mous de la lèvre ; d'autres séparent la portion latérale de l'os maxillaire de sa portion prémaxillaire (la portion qui porte les incisives) et du palais primaire. Des fentes de ce type s'accompagnent souvent de dents absentes ou surnuméraires ou anormales.

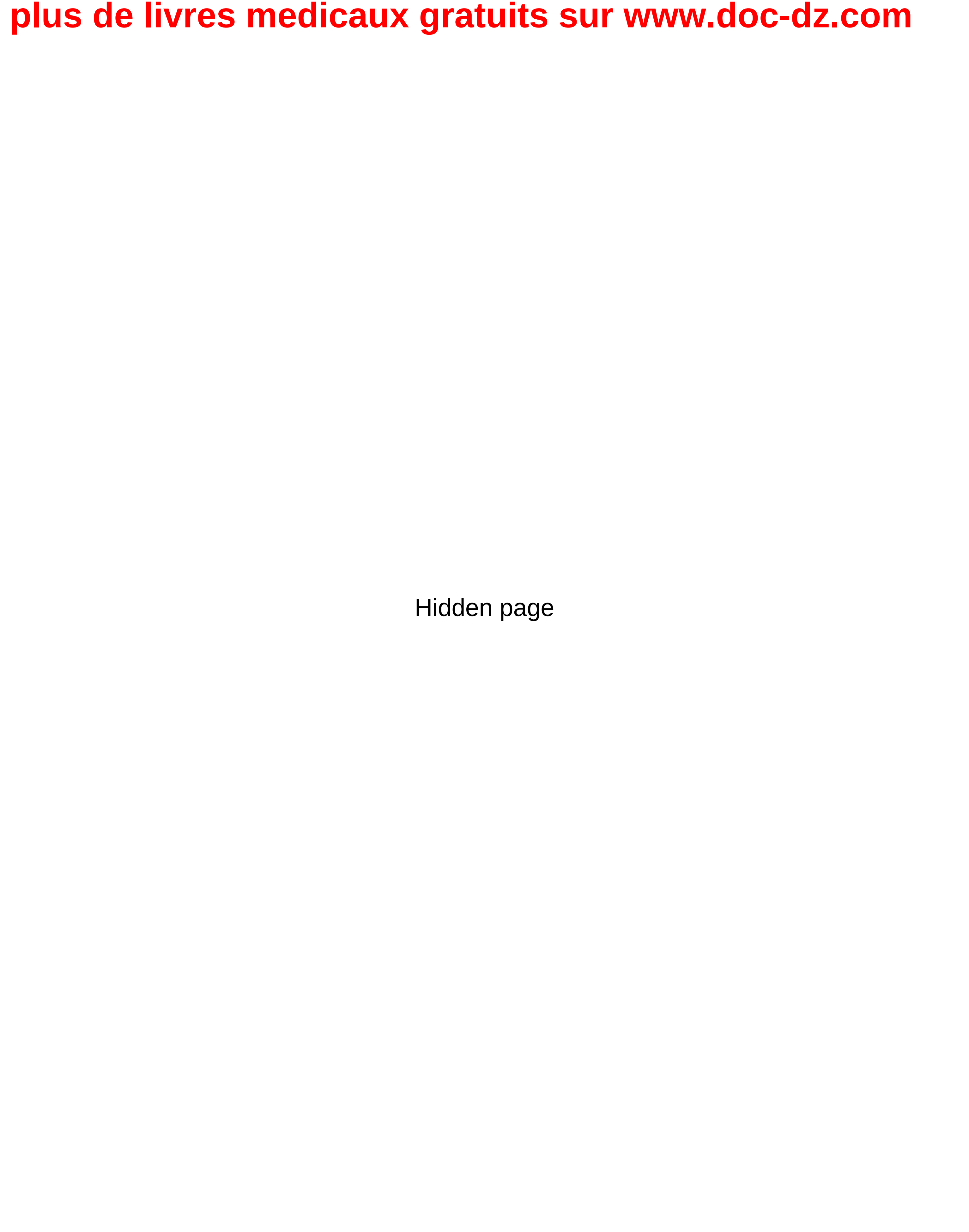
Dans une fente labiale, n'importe lequel des nombreux facteurs pathogéniques peut être responsable de l'hypodéveloppement du processus maxillaire ; ceci



Fig. 12.32 Fente labiale bilatérale. Cette malformation résulte de l'absence de fusion des processus nasaux médiaux avec les bourgeons maxillaires (Photographie aimablement offerte par le Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio.)



Hidden page


plus de livres medicaux gratuits sur www.doc-dz.com
Hidden page

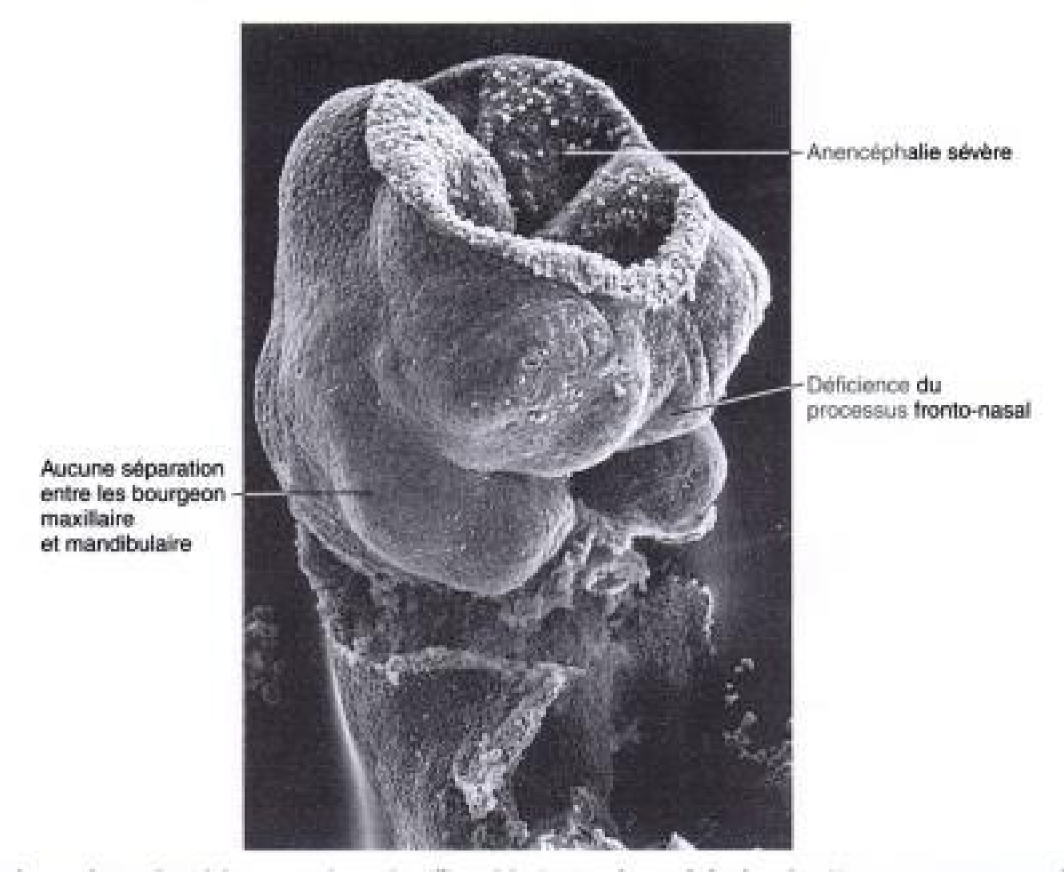


Fig. 12.35 Embryon de souris traitée par un tératogène, l'isotrétinoïne (analogue de la vitamine A), montrant une anencéphalie et des anomalies du premier arc. Cette substance a été impliquée dans l'origine de malformations du crâne, de la face, du système nerveux central, des poumons, du système cardio-vasculaire et des membres chez des enfants nés de mères l'ayant absorbée au cours des trois premiers mois de la grossesse. (De Irving D, Willhite C, Burk D. 1986. Morphogenesis of isotretinoin-induced microcephaly and micrognathia studied by scanning electron microscopy. Teratology 34 : 141.)

caractérisé par trois groupes de malformations : (1) des défauts crânio-faciaux mineurs, incluant une **micrognathie** (petite mâchoire), une implantation basse des oreilles, des anomalies auriculaires, une fente palatine et de l'hypertélorisme ; (2) une agénésie totale ou partielle des dérivés des troisième et quatrième poches pharyngiennes (thymus et glandes parathyroïdes) et (3) des anomalies cardio-vasculaires avec persistance du tronc artériel et interruption de l'arc (crosse) aortique. Ce syndrome peut être dû à des défauts de migration ou de la prolifération de la crête neurale survenant lors de la formation des troisième et quatrième arcs, c'est-à-dire un peu plus tardivement que dans le développement de la dysostose mandibulo-faciale. La présence de malformations cardiaques est expliquée par la migration, à travers les quatrième et sixième arcs pharyngiens, des cellules de la crête neurale destinées à la constitution du septum aortico-pulmonaire (voir la section des principes expérimentaux du Ch. 7).

Bien que certains cas du syndrome de DiGeorge soient associés à une monosomie partielle du chromosome 22, ce syndrome peut également s'observer dans la descendance de femmes alcooliques. Des expériences ont montré que les animaux soumis à une intoxication aiguë à l'alcool, au moment de la période de développement du troisième au sixième arc, peuvent présenter un spectre d'anomalies semblables au syndrome de DiGeorge.

Principes expérimentaux

Développement segmentaire de la tête et du cou

Des faits récents supportent la théorie suivant laquelle la tête provient d'une série de segments profondément modifiés

Un des faits les plus marquants, dans le développement de l'embryon, tient dans l'arrangement segmentaire des somites. La question surgit immédiatement de savoir comment la tête, dont la plus grande partie ne montre pas de segmentation somitique évidente, établit la relation avec celle du reste de l'axe. Au début du XIXe siècle, des anatomistes ont postulé que la tête se développe à travers une simple modification des segments du tronc. Cette idée fut rapidement présentée comme indéfendable et, en outre, le rapport entre la segmentation du tronc ou de la tête avec les arcs pharyngiens segmentés restait une question irritante. Par la suite, le concept de **métamérisme** fut proposé, décrivant l'origine de la tête et du tronc à partir d'un modèle fondamental d'unités qui se répètent. Il fut toutefois suggéré que cette segmentation sous-jacente de la région de la tête avait été masquée par un processus évolutif de **céphalisation** (spécialisation de la tête). Des données de l'anatomie classique et de l'anatomie comparée ont été utilisées pour proposer différents schémas de segmentation de la tête mais aucun ne fut entièrement convaincant et les outils manquaient pour faire progresser davantage le sujet.

Un certain nombre de découvertes fascinantes, comprenant les somitomères crâniens, les rhombomères du cerveau postérieur et une série de **gènes homéotiques**, qui règlent la segmentation chez les mammifères, ont ranimé l'intérêt pour la question de savoir comment la métamérisation de la tête pouvait expliquer le développement de celle-ci et celui du cou. Il a été possible de montrer que le développement segmentaire des somitomères et des rhombomères pouvait être mis en rapport les uns avec les autres ainsi qu'avec l'expression des gènes homéotiques et que ces événements étaient, en retour, en rapport avec la formation des arcs pharyngiens.

Le mésoderme para-axial du crâne et l'encéphale des embryons de vertébrés sont segmentés transitoirement

Comme indiqué dans le chapitre 3, le mésoderme para-axial se différencie initialement en fragments spiralés appelés **somitomères**. La plupart de ceux-ci deviennent des somites. Cependant, les sept premiers somitomères ne forment jamais de somites ; ils se développent à côté de l'extrémité caudale du cerveau antérieur, à côté du cerveau intermédiaire ainsi que de la moitié rostrale du cerveau postérieur. Les quatre somitomères qui se déposent en regard de la moitié caudale du cerveau postérieur se différencient pour donner les quatre somites occipitaux.

Le tube neural montre également une segmentation au début de son développement (voir Ch. 4 et 13). Cette segmentation est la plus évidente au niveau du cerveau postérieur (rhombencéphale) qui est divisé, de manière transitoire, en une série de renflements appelés **neuromères** ou, plus exactement, **rhombomères**. Neuf de ceux-ci se constituent chez le rat, les poissons et l'homme ; huit ont été détectés chez le poulet.

Chez le poulet, les rhombomères sont en rapport spatial avec les trois premiers arcs pharyngiens et avec leurs nerfs crâniens

Chez le poulet, chacun des trois premiers arcs pharyngiens est aligné avec deux paires de rhombomères (Fig. 12.36). Des expériences, au cours desquelles les racines des nerfs crâniens se distribuant à ces arcs ont été injectées d'un colorant fluorescent, ont montré, en outre, que le noyau moteur correspondant se forme dans une paire de rhombomères : les noyaux moteurs du nerf crânien V (se distribuant au premier arc) se développe dans le rhombomère 2 (r 2) ; ceux du nerf crânien VII (affecté au second arc) se constituent en r 4 et ceux du nerf crânien IX (annexé au troisième arc), en r 6. En outre, les racines motrices des nerfs crâniens III à XI croissent initialement à travers les portions rostrales des somitomères adjacents. Ceux-ci paraissent donc guider les axones moteurs en croissance de ces nerfs crâniens de la même manière que les somites du cou et du tronc le font pour les axones moteurs des nerfs spinaux (voir Ch. 5).

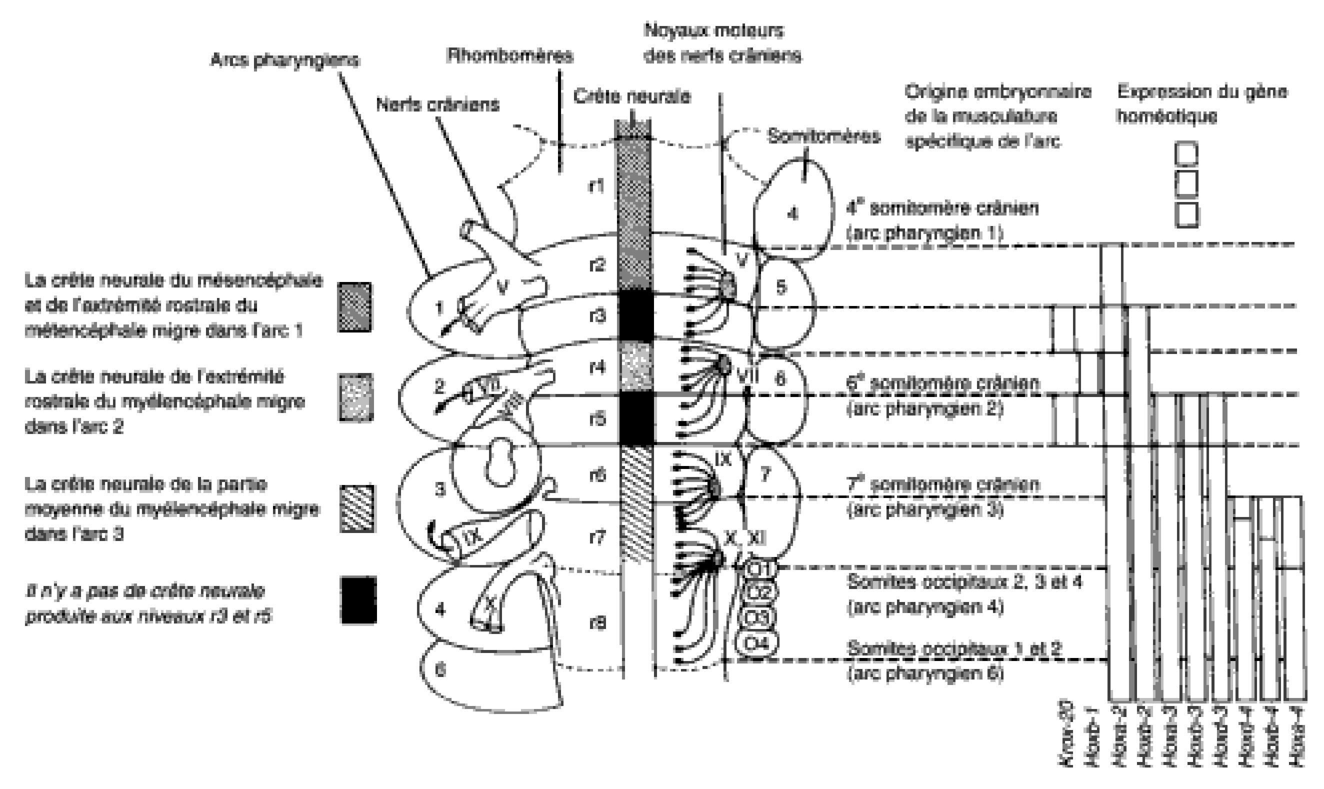


Fig. 12.36 Représentation stylisée du tronc cérébral montrant les relations spatiales des arcs pharyngiens, des neuromères, des nerfs crâniens, des noyaux moteurs des nerfs crâniens, des territoires de la crête neurale, des somitomères et des somites ainsi que l'expression des gènes *Hox*, *Eux-1*, *Pax-2* et *Krox-20*. (Les gènes *Krox-20*, *Eux-1* et *Pax-2*, comme les gènes *Hox*, ont été impliqués dans la transcription de la régulation.). (Données de Lumsden A, Keynes R. 1989. Segmental patterns of neuronal development in the chick hindbrain. Nature 337 : 424 ; Wilkinson DG, Bhatt S, Cook M, et al. 1989. Segmental expression of *Hox-2* homeobox-containing genes in the developing mouse hindbrain. Nature 341 : 405 ; Jacbson AG. 1992. Somitomeres : mesodermal segments of the head and trunk. *In* Hanken J, Hall BH [eds] : The Vertebrate Skull. University of Chicago Press, Chicago et Krumlauf R. 1993. *Hox* genes and pattern formation in the branchial region of the vertebrate TIG 9 : 106.)

Le devenir développemental des cellules de la crête neurale du cerveau postérieur est déterminé avant qu'elles ne quittent le tube neural

Des expériences de transplantation entre la caille et le poulet ont montré que les cellules de la crête neurale, qui migrent dans chacun des arcs pharyngiens, proviennent de la portion adjacente du tube neural correspondant au cerveau postérieur. En outre, le devenir développemental de ces cellules est déterminé *avant* qu'elles ne quittent le tube neural. Par exemple, si la crête neurale présomptive du premier arc d'une caille est transplantée dans le site de la crête neurale présomptive du second arc d'un poulet, elle migrera dans le second arc mais se différenciera pour produire des structures ectopiques du premier arc, notamment des éléments de la mandibule ainsi que le cartilage de Meckel. De manière surprenante, même lorsque beaucoup de cellules de la crête neurale et du cerveau postérieur dorsal sont réséquées, des cellules de crête neurale régénèrent au niveau du bord de section du rhombencéphale. En outre, ces cellules régénérées migrent dans les arcs pharyngiens appropriés et se différencient en structures spécifiques des arcs. Ceci est à l'opposé de ce qui se passe dans le tronc où le devenir des cellules de la crête neurale est en grande partie déterminé par les influences qu'elles subissent au cours de leur migration.

Comme indiqué plus haut dans le présent chapitre, chacun des trois premiers arcs pharyngiens dérive ses myoblastes d'un somitomère adjacent. Le devenir de ces myoblastes n'est pas déterminé lorsqu'ils sont dans

le somitomère. Au contraire, ils sont apparemment guidés vers leur arc pharyngien approprié par un substratum conjonctif mis en place par les cellules de la crête neurale, lors de la migration de celles-ci. En outre, la différenciation des myoblastes dans l'arc pharyngien est apparemment dirigée par les cellules résidentes de la crête neurale qui investissent le bourgeon de mésoderme dérivé du somitomère au niveau des périmètres crânial, latéral et caudal de chaque arc pharyngien. Dans l'expérience de transplantation caille-poulet décrite ci-dessus, les cellules de caille de la crête neurale du premier arc *ne* forment pas seulement les éléments squelettiques de cet arc dans le second mais aussi la musculature typique du premier arc à partir des myoblastes du second.

Chez les animaux, la segmentation paraît être contrôlée par les facteurs de croissance

Comme dans le cas de la segmentation du somite, le facteur de croissance des fibroblastes semble jouer un rôle pivot dans la segmentation du cerveau postérieur en rhombomères. De manière transitoire, avec l'apparition des segments de rhombomères, chez les embryons de poulet, **FGF-3** est d'abord exprimé dans les rhombomères 4 et 5 puis, l'est rapidement et uniquement au niveau des **limites des rhombomères adjacents.** L'expression de FGF-3 disparaît ensuite de ces limites, juste avant que s'estompent celles, morphologiques et transitoires des rhombomères, suggérant ainsi que ce facteur de croissance peut jouer un rôle important dans la segmentation de ceux-ci. De manière intéressante, dans les études de transplantation, la greffe d'un nombre inégal de rhombomères, à côté d'un nombre égal de ceux-ci s'accompagne d'une nouvelle expression de FGF-3, à la limite contiguë entre eux. Au contraire, dans la greffe d'un nombre inégal à côté d'un nombre inégal ou d'un nombre égal à côté d'un nombre égal, la stimulation de l'expression de FGF-3 au niveau de leurs limites ne se produit pas.

En outre, il est également apparent que chaque rhombomère est spécifié par un code combinatoire de gènes *Hox*, à la manière de ce qui a été décrit pour le mésoderme para-axial et les somites du tronc (voir la section des principes expérimentaux du Ch. 4). En fait, l'expression antérieure des limites de plusieurs gènes *Hox* coïncide exactement avec celles des rhombomères, fournissant une base à la fonction développementale unique de chacun d'eux (voir Fig. 12.36).

Les fonctions distinctes des gènes *Hox* dans le développement des arcs pharyngiens sont révélées par des études avec gain ou perte de fonction, chez les souris transgéniques

Le schéma de l'expression des gènes *Hox* peut être déterminé en recourant à la technique d'**hybridation in situ** qui localise l'ARN messager du gène (Fig. 12.37). En appliquant cette technique à des embryons de souris, après la formation des rhombomères, un nombre de gènes *Hox* ont été trouvés s'exprimant dans différents domaines qui se chevauchent, le long des rhombomères et du mésoderme para-axial (voir Fig. 12.36). Lorsque le schéma d'expression de ces gènes est combiné à ceux de l'expression de quelques autres, du type régulateur, chaque rhombomère exprime une combinaison unique de ceux-ci. Ce schéma pourrait être responsable de la différenciation indépendante de chaque rhombomère.

Le knock-out de *Hoxa-1* chez les souris transgéniques est suivi d'une altération sévère des rhombomères 4 et 5. Le premier de ceux-ci est significativement réduit et l'autre, généralement absent. Les parties restantes de ces rhombomères fusionnent avec le sixième pour constituer un « quatrième ». Comme une conséquence apparente, les noyaux moteurs des nerfs facial et abducens qui, normalement, se développent dans les rhombomères 4, 5 et 6 (voir Fig. 12.36) ne se sont pas mis en place.

Cependant, l'altération ciblée de *Hoxa-2* produit un effet dramatique. En effet, la conséquence pourrait être décrite comme la **transformation homéotique de l'arc pharngien 2 en arc pharyngien 1.** La souris qui en résulte présente une duplication des structures du premier arc. Par exemple, les éléments squelettiques du premier arc et dupliqués dans le second comprennent le **marteau** et l'**enclume**. De manière intéressante, un élément supplémentaire, **atavique**, apparaît ; il correspond à l'os **ptérygo-carré** des reptiles. D'autre part, des duplications des os dermiques du premier arc, comme le **maxillaire** et le **palatin** ne se produisent pas. Il a été suggéré que seuls les dérivés de la crête neurale du rhombencéphale (principalement du quatrième rhombomère) sont affectés par la mutation. Par conséquent, puisque les os dermiques du premier arc dérivent de la crête neurale mésencéphalique, ils ne se dédoublent pas au cours de cette mutation.

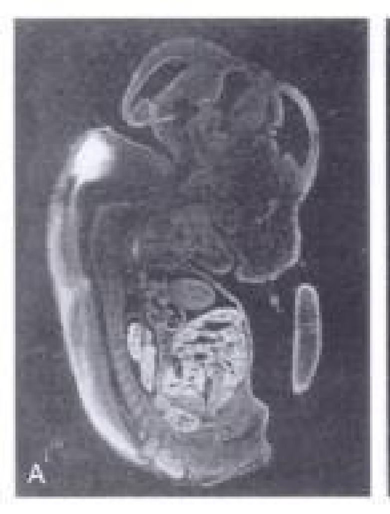




Fig. 12.37 Expression de l'ARN messager de *(A)* Hox 2.1 et *(B)* Hox 3.1, dans des coupes voisines d'un embryon de souris, rendue visible par la technique d'hybridation in situ. (De Holland PWH, Hogan B. 1988. Spatially restricted patterns of expression of the homeobox-containing gene Hox 2.1 during mouse embryogenesis. Development 102 : 159.)

Une explication pour les effets de l'altération de *Hoxa-2* serait qu'un schéma indépendant de *Hox* dirige le développement du premier arc et est à la base du développement du second arc. Le knock-out de *Hoxa-2* dans le deuxième arc transforme, par conséquent, le développement du deuxième arc en un programme de base du premier arc. Une prédiction de cette hypothèse est que l'expression ectopique de *Hoxa-2* dans les rhombomères du métencéphale et du mésencéphale (qui produit les cellules de la crête neurale colonisant le premier arc) pourrait aboutir à la duplication du second arc.

Plusieurs facteurs interagissants ont été impliqués dans la régulation de l'expression du gène *Hox* dans les arcs individuels et dans le développement crânio-facial

L'altération de l'expression de *Hoxa-1*, chez les souris transgéniques, se traduit aussi par la réduction de l'expression de *Hoxb-1* entraînant de ce fait une délétion dans les rhombomères, notamment ceux dont l'identité correspond au quatrième et au cinquième (voir plus haut). Inversement, une mutation avec gain de fonction, dans laquelle *Hoxa-1* est exprimé de manière ectopique, *Hoxb-1* est également exprimé en transformant le rhombomère 2 en quatrième. Ces expériences supportent la possibilité que l'expression du gène *Hox* est, d'une certaine manière, interactive et que l'expression de l'un pourrait dépendre, en partie, de l'expression d'un autre.

Dans la souris homozygote **mutante de la segmentation kreisler**, les rhombomères 5 et 6 sont transformés en rhombomère 4. Par conséquent, les rhombomères 4 à 7 apparaissent avoir été remplacés par une région non segmentée du tube neural. Les structures produites par les second et troisième arcs pharyngiens (colonisés respectivement par les cellules de la crête neurale des rhombomères 4 et 6) sont anormales. La grande corne de l'os hyoïde présente un processus accessoire, probablement une structure ectopique du second arc, la petite corne de ce même os. L'analyse in situ montre que les schémas d'expression de plusieurs gènes *Hox* et le *Krox-20*, qui encode un facteur de transcription sans rapport avec les gènes *Hox*, sont troublés de manière significative. Par exemple, au cours du développement normal, *Krox-20* est exprimé d'abord par le rhombomère 3, puis par les rhombomères 3 et 5, pour être limité enfin au seul cinquième. Dans la mutation kreisler, *Krox-20* n'est jamais exprimé dans le rhombomère 5 mais uniquement et de manière faible, dans le troisième. L'expression des limites crâniales de *Hoxb-3* et *Hoxb-4* sont déplacées en direction crâniale, depuis la limite entre les rhombomères 4/5 et 6/7 jusqu'à 3/4 et 4/5, respectivement. Le domaine d'expression du gène encodant **FGF-3** est également déplacé en direction crâniale et son activité est de même sensiblement réduite.

Tous ces résultats mis ensemble supportent l'hypothèse que le développement spécifique de chaque

sous-polulation de cellules de la crête neurale et la différenciation subséquente des structures dans chaque arc pharyngien dépend d'interactions de constellations uniques d'éléments dans chaque rhombomère. En effet, de nombreux autres facteurs sont impliqués dans la différenciation des arcs pharyngiens, notamment le facteur de transcription **Barx1**, **endothéline-1**, le gène du zygote ***m-twist***, les gènes homéobox **goosecoid**, ***Lim-1***, et les gènes de la **famille NK**, le **platelet-derived growth factor** ainsi que les protéines avec doigt de zinc, **snail** et **slug**. Rappelons ce qui a été vu dans le chapitre 3, que l'expression de Lim-1 est essentiel à l'organisation crâniale de la ligne primitive et au développement de toute la tête.

Le gène de la famille *Dlx* joue un rôle important dans le développement crânio-facial et de l'oreille interne

Les gènes de la famille *Dlx* encodent un groupe de facteurs de transcription évolutifs conservés dans le système homéobox et impliqués dans le schéma de développement précoce de l'embryon. Ces gènes correspondent à celui de la *Drosophile*, appelé *distal-less (dll)*. Chez l'homme et chez la souris, il y a six membres de la famille *Dlx* : *Dlx 1-3* et*Dlx 5-7*. Aussi bien les données de l'expression de ces gènes que les mutations ciblées de certains de ceux-ci, chez la souris, ont montré le rôle important de cette famille dans le développement crânio-facial et de l'oreille interne (Tableau 12.3).

Dlx 1-3 et *Dlx 5-6* sont exprimés par les premier et second arcs branchiaux ainsi que par des parties de l'encéphale en croissance ; c'est également le cas pour *Dlx 2* et *Dlx 5* pour le membre en formation. Des mutants homozygotes ciblés de *Dlx 1* et *Dlx 2* présentent un nombre de défauts, notamment des anomalies et des absences de pièces squelettiques du splanchnocrâne correspondants au premier arc (par exemple, la partie proximale de l'aile temporale, un constituant de l'alisphénoïde) ainsi que des structures du dermatocrâne proximal (par exemple, les os palatin et ptérygoïde, dans les mutations *Dlx 1* et *Dlx 2*, le maxillaire et le squamosal, dans les mutations *Dlx 2*), des pertes de structures du splanchnocrâne en rapport avec le deuxième arc (y compris l'étrier et le processus styloïde). Bien que les mutations ciblées de *Dlx 3* soient létales pour les embryons, par absence de développement du placenta, une maladie humaine, le **syndrome tricho-dento-osseux,** a été associée à une mutation de *Dlx 3* ; ces patients ont des malformations des dents et de la calvaria.

Un autre syndrome humain, autosomique dominant, appelé **malformation de la main fendue/ du pied fendu** (également appelé déformation en pince de homard) a été associée à une mutation du gène *Dlx 5*. Des patients avec une telle mutation ont typiquement des doigts manquants et des extrémités à l'aspect d'une pince de homard. En plus de ces déformations, ces patients ont également des anomalies crânio-faciales et autres. D'une manière intéressante, les souris avec une mutation de *Dlx 5* ont des malformations crâniennes sévères et des défauts au niveau de l'oreille interne. Les fonctions de *Dlx 6* et *Dlx 7* ne sont pas encore claires mais, leurs schémas d'expression sont également en accord avec un rôle dans le développement crânio-facial.

L'acide rétinoïque peut jouer un rôle dans le développement normal et anormal de la tête et du cou

Il est clair que l'**acide rétinoïque** est un tératogène potentiel du crâne et de la face, agissant plus spécialement sur les arcs 1 et 2. Ce morphogène présomptif a également été impliqué dans la différenciation normale des structures de la tête et du cou. L'application ectopique d'acide rétinoïque sur des embryons de poulet, par exemple, transforme les rhombomères 2/3 en rhombomères 4/5. Dans la section des principes expérimentaux du chapitre 4, nous avons vu qu'un excès d'acide rétinoïque entraîne une caudalisation des structures axiales du tronc. En outre, l'application d'un excès d'acide rétinoïque inhibe la migration des cellules de la crête neurale entraînant l'hypoplasie des trois premiers arcs. Cependant, une évidence plus directe du rôle de cet acide est fournie par les expériences de double knock-out de ses récepteurs (voir la section des principes expérimentaux du chapitre 7). Ces knock-out sont suivis d'anomalies crânio-faciales en rapport avec les arcs. Enfin, la médiation des effets de l'acide rétinoïque par les gènes *Hox* est supportée par la découverte des **éléments de réponse à l'acide rétinoïque** dans les **stimulateurs** de *Hoxa-1* et *Hoxa-2*. En outre, les knock-out de ces éléments abolissent l'expression normale de *Hoxa-1* et *Hoxa-2*, dans l'épithélium neural, caudalement au quatrième rhombomère.

Tableau 12.3
Développements fonctionnels des gènes *Dlx* chez la souris et chez l'homme

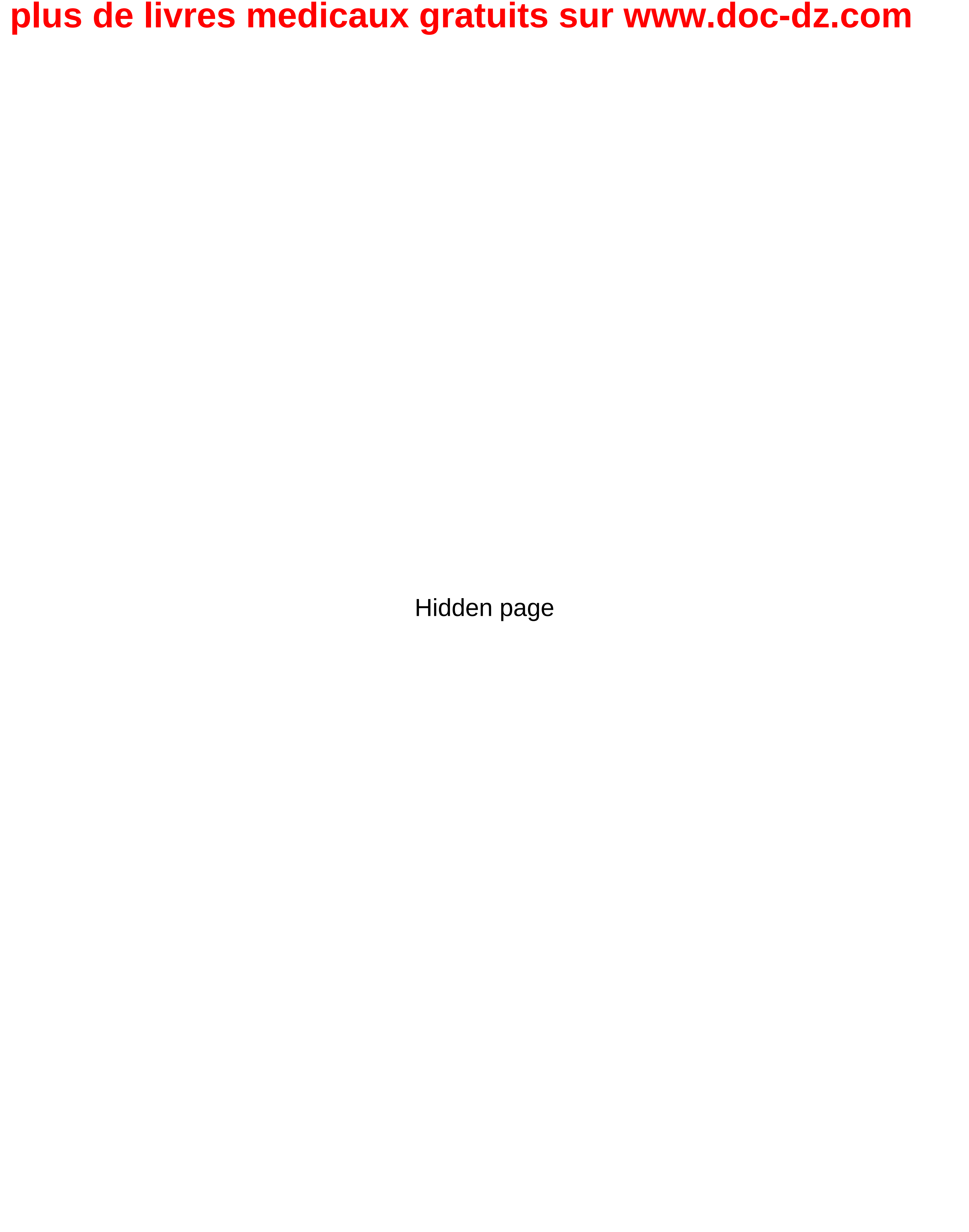
GÈNE	CHROMOSOME	PHÉNOTYPE ET MUTATION CHEZ LA SOURIS	MALADIE HUMAINE
Dlx1	Souris : chromosome 2 Homme : 2q32	Anomalies dans les éléments squelettiues dérivés de la crête neurale	?
Dlx2	Souris : 2 Homme : 2q32	Anomalie dans les éléments squelettiques dérivés de la crête neurale conduisant à la fente palatine : présentent aussi des troubles de la différenciation des interneurones du bulbe olfactif	?
Dlx3	Souris : ? Homme : 17q21.33-22	Mort embryonnaire précoce	Sydrome tricho-dento-osseux
Dlx5	Souris : 6 Homme : 7q22	Nombreuses anomalies crâno-faciales et de l'oreille interne : exencéphalie chez quelques embryons nuls	Syndrome de la main fendue ou du pied fendu
Dlx6	Souris : 6 Homme : 7q22	?	?
Dlx7	Souris : ? Homme : 17q21.33-22	?	?

Adapté d'après Kraus P, Lufkin T. 1999. Mammalian Dlx homeobox gene control of craniofacial and inner ear morphogenesis. J Cell Biochem 32:136.

La spécification unique de chaque sous-population de crête neurale survient avant la migration dans les arcs pharyngiens respectifs

Même lorsque les cellules de la crête neurale rhombencéphalique et les régions dorsales du rhombencéphales sont réséquées, les cellules qui régénèrent, au niveau du bord de section du cerveau postérieur (voir plus haut) continuent à exprimer les gènes *Hox* propres à leur région d'origine. Il semble probable, par conséquent, que la spécificité de l'identification rhombomérique de ces cellules soit déterminée par le schéma unique d'expression des gènes *Hox* dans ces segments précis du tube neural, avant que les cellules ne se détachent et commencent leur migration. Un support de cette possibilité est fourni par des expériences de transplantation de rhombomères. Chez les embryons normaux de poulet, les limites crâniales de l'expression de *Hoxa-2* se situe entre les rhombomères 1 et 2 (voir Fig. 12.36). Par conséquent, *Hoxa-2* est exprimé par les deux rhombomères 2 et 4. Exceptionnellement, cependant, les cellules de la crête neurale qui dérivent du rhombomère 2 n'expriment pas ce gène *Hox* une fois qu'elles ont commencé à migrer ou dans l'arc dans lequel elles ont migré — le premier arc pharyngien. Au contraire, l'expression de *Hoxa-2* n'est pas dérégulée en aval, dans les cellules de la crête neurale du rhombomère 4 ; elles continuent à exprimer *Hoxa-2* le long de leur voie de migration et dans le second arc pharyngien. La probabilité que la différence dans l'expression de *Hoxa-2*, dans ces deux populations de cellules de crête neurale de rhombomère, soit déterminée par une **préinscription** dans le rhombomère plutôt que par des **influences de la voie de migration** est supportée par des expériences dans lesquelles les positions des rhombomères 2 et 4 ont été inversées. Les schémas d'expression de *Hoxa-2* ne furent pas altérés par ces changements de position ; le gène *Hoxa-2* a continué, en aval, à fournir des dérivés du rhombomère 2 et a maintenu ceux du rhombomère 4.

Le schéma des cellules de la crête neurale a été montré essentiel au développement normal de plusieurs dérivés des poches pharyngiennes. Par exemple, chez les souris, l'altération ciblée de *Hoxa-3* entraîne le développement anormal des dérivés des poches pharyngiennes reçus de la crête neurale ou dépendant de celle-ci. C'est le cas du thymus et des corps télopharyngiens (ultimobranchiaux). Les expériences de marquage cellulaire démontrent cependant que les défauts observés dans ces structures ne sont pas dus à des altérations de la migration mais plutôt à une incapacité des



plus de livres medicaux gratuits sur www.doc-dz.com
Hidden page

Il a également été suggéré que l'altération d'autres homologues humains de la *Drosophile*, les **gènes de la polarité segmentaire**, pourraient provoquer de l'holoprosencéphalie. Par exemple, *Wnt-4* est absent chez les mutants cyclopes du poisson zèbre et l'expression erronée de *Wnt-4* peut également provoquer de la cyclopie chez ce même poisson.

LECTURES CONSEILLÉES

Développement de la tête et du cou

Ballabio M, Nicolini U, Jowett T, et al. 1989. Maturation of thyroid function in normal human fetuses. Clin Endocrinol 31 : 565

Ferguson MWJ. 1988. Palate development. Development 103 (suppl) : 41

Friedberg J. 1989. Pharyngeal cleft sinuses and cysts, and other benign neck lesions. Pediatr Clin N Am 36 : 1451

Gans C. 1987. The neural crest : a spectacular invention.p. 361. *In* Maderson PFA (ed) : Developmental and Evolutionary Aspects of the Neural Crest. John Wiley, New York

Gans C. 1988. Craniofacial growth, evolutionary questions. Development 103 (suppl.) : 3

Goeringer GC, Vidic SD. 1987. The embryogenesis and anatomy of Waldeyer's ring. Otolaryngol Clin N Am 20 : 207

Hengerer AS. 1984. Embryological development of the sinuses. Ear Nose Throat J 63 : 134

Le Douarin NM, Ziller C, Couly GF. 1993. Patterning of neural crest derivatives in the avian embryo : in vivo and in vitro studies. Dev Biol 159 : 24

Lobach DF, Haynes BF. 1987. Ontogeny of the human thymus during fetal development. J Clin Immunol 7 : 81

Margriples U, Laitman JT. 1987. Developmental change in the position of the fetal human larynx. Am J Phys Anthropol 72 : 463

Marion M, Hinojosa R, Khan AA. 1985. Persistence of the stapedial artery : a histopathologic study. Otolaryngol Head Neck Surg 93 : 298

Merida-Velasco JA, Garcia-Garcia JD, Espin-Ferra J, Linares J. 1989. Origin of the ultimobranchial body and its colonizing cells in human embryos. Acta Anat 136 : 325

Muller F, O'Rahilly R, Tucker J. 1985. The human larynx at the end of the embryonic period proper. 2. The laryngeal cavity and the innervation of its lining. Ann Otol Rhinol Laryngol 94 : 607

Noden DM. 1984. Craniofacial development : new views on old problems. Anat Rec 208 : 1

Noden DM. 1988. interactions and fates of avian craniofacial mesenchyme. Development 103 (suppl) : 121

O'Rahilly R. 1978. The timing and sequence of events in the development of the human digestive system and associated structures during the embryonic period proper. Anat Embryol 153 : 123

O'Rahilly R, Muller F. 1984. The early development of the hypoglossal nerve and occipital somites in staged human embryos. Am J Anat 169 : 237

O'Rahilly R, Muller F. 1987. Developmental stages in human embryos. Carnegie Inst Wash Publ 637 : 1

Siefert R, Crist B. 1990. On the differentiation and origin of myoid cells in the avian thymus. Anat Embryol 181 : 287

Swarts JD, Rood SR, Doyle WJ. 1986. Fetal development of the auditory tube and paratubal musculature. Cleft Palate J 23 : 289

Tan SS, Morriss-Kay GM. 1986. Analysis of cranial neural crest cell migration and early fates in postimplantation rat chimeras. J Embryol Exp Morphol 98 : 21

Thorogood P. 1988. The developmental specification of the vertebrate skull. Development 103 (suppl) : 141

Trainer TA, Tam PP. 1995. Cranial paraxial mesoderm and neural crest cells of the mouse embryo : codistribution in the cranial mesenchyme but distinct segregation in branchial arches. Development 121 : 2569

Van der Linden EJ, Burdi A, de Jonge HJ. 1987. Critical periods in the prenatal morphogenesis of the human lateral pterygoid muscle, the mandibular condyle, the articular disk, and medial articular capsule. Am J Orthod Dentofac Orthop 91 : 22

von Gaudecker B. 1986. The development of the human thymus microenvironment. p. 1. *In* Muller - Hermelink HK (ed) : The Human Thymus, Histophysiology and Pathology. Springer- Verlag, Berlin

von Gaudecker B. 1988. Development and functional anatomy of the human tonsilla palatina. Acta Otolaryngol (Suppl) 454 : 28

Wachtler F, Jacob M. 1986. Origin and development of the cranial skeletal muscles. Bibl Anat 29 : 24

Wedden SE, Ralphs JR, Tickle C. 1988. Pattern formation in the facial primordia. Development 103 (suppl) : 31

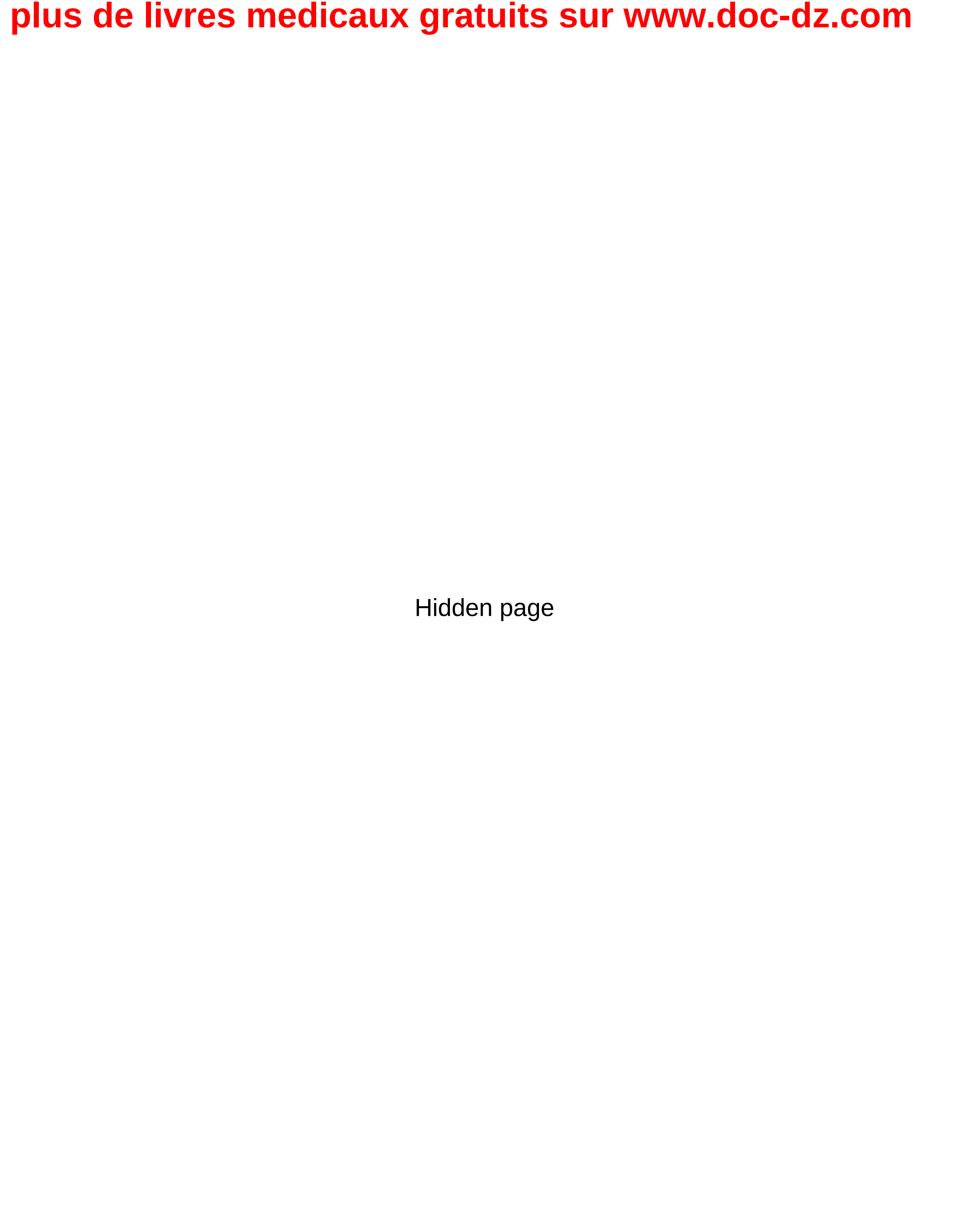
Wong G, Weinberg S, Symington JM. 1985. Morphology of the developing articular disc of the human temporomandibular joint. J Oral Maxillofac Surg 43 : 565

Zaw-Tun HA. 1985. Reexamination of the origin and early development of the human larynx. Acta Anat 122 : 163

Développement des yeux

Barnstable CJ. 1987. A molecular view of vertebrate retinal development. Mol Neurobiol 1 : 9

Jacobson AG, Sater AK. 1988. Features of embryonic



plus de livres medicaux gratuits sur www.doc-dz.com
Hidden page

(review). Am J Med Genet 47 : 689
Snodgrass SR. 1994. Cocaine babies : a result of multiple teratogenic influences. J Child Neurol 9 : 227
Solazza L, Madaro E, De Gionni PP, et al. 1994. Dermoid cysts of the oral floor. A clinical case report and review of the literature. Minerva Stomatol 43 : 171
Sperber GH, Honoré LH, Machin GA. 1989. Microscopic study of holoprosencephalic facial anomalies in trisomy 13 fetuses. Am J Med Genet 32 : 443
Sperber GH, Johnson ES, Honoré L, Machin GA. 1987. Holoprosencephalic synophthalmia (cyclopia) in an 8 week fetus. J Craniofac Genet Dev Biol 7 : 7
Sulik KK. 1984. Craniofacial defects from genetic and teratogen-induced deficiencies in presomite embryos. Birth Defects Orig Artic Ser 20 : 79
Sulik KK, Cook CS, Webster WS. 1988. Teratogens and craniofacial malformations : relationships to cell death. Development 103 (suppl) : 213
Sulik KK, Johnston MC, Daft PA, et al. 1986. Fetal alcohol syndrome and DiGeorge anomaly : critical ethanol exposure periods for craniofacial malformations as illustrated in an animal model. Am J Med Genet 2 (suppl) : 97
Sulik KK, Johnston MC, Smiley SJ, et al. 1987. Mandibulofacial dysostosis (Treacher Collins syndrome) : a new proposal for pathogenesis. Am J Med Genet 27 : 359
Taylor LE, Bennett GD, Finnel RH. 1995. Altered gene expression in murine branchial arches following in utero exposure to retinoic acid. J Craniofac Genet Dev Biol 15 : 13
Van Mierop LHS, Kutsche LM. 1986. Cardiovascular anomalies in DiGeorge syndrome and importance of neural crest as a possible pathogenetic factor. Am J Cardiol 58 :133
Walker PJ, Edwards MJ, Petroff V, et al. 1995. Agnathia (severe micrognathia), aglossia and choanal atresia in an infant. J Pediatr Child Health 31 : 358
Waterson EJ, Murray-Lyon IM. 1990. Preventing alcohol related birth damage : a review. Soc Sci Med 30 : 349
Webster WS, Lipson AH, Sulik KK. 1988. Interference with gastrulation during the third week of pregnancy as a cause of some facial abnormalities and CNS defects. Am J Med Genet 31 : 505
Wedden SE. 1987. Epithelial-mesenchymal interactions in the development of chick facial primordia and the target of retinoid action. Development 99 : 341
West JR, Chen WJ, Pantzis NJ. 1994. Fetal alcohol syndrome : the vulnerability of the developing brain and possible mechanisms of damage. Metab Brain Dis 9 : 291
Willhite C, Hill RM, Irving D. 1986. Isotretinoin-induced craniofacial malformations in humans and hamsters. J Craniofac Genet Dev Biol 2 (suppl) : 193

Principes expérimentaux

Akam M. 1989. *Hox* and *HOM* : homologous gene clusters in insects and vertebrates. Cell 57 : 347
Alberch P, Kollar E. 1988. Strategies of head development : workshop report. Development 103 (suppl) : 25
Balling R, Mutter G, Gruss P, Kessel M. 1989. Craniofacial abnormalities induced by ectopic expression of the homeobox gene *Hox-1.1* in transgenic mice. Cell 58 : 337
Barnes JD, Crosbey JL, Jones CM, et al. 1994. Embryonic expression of *Lim-1*, the mouse homolog of *Xenopus XLim-1*, suggest a role in lateral mesoderm differentiation and neurogenesis. Dev Biol 161 : 168
Belloni E, Muenke M, Roessler E, et al. 1996. Identification of Sonic Hedgehog as a candidate gene responsible for holoprosencephaly. Nat Genet 14 : 353
Birgbauer E, Sechrist J, Bronner-Fraser M, et al. 1995. Rhombomeric origins of rostrocaudal reassortment of neural crest cells revealed by intravital microscopy. Development 121 : 935
Chan VY, Tam PPL. 1988. A morphological and experimental study of the mesencephalic neural crest cells in the mouse embryo using wheat germ agglutinin-gold conjugate as the cell marker. Development 102 : 427
Chiang G, Litingtung Y, Lee E, et al. 1996. Cyclopia and defective axial patterning in mice lacking sonic hedgehog gene function. Nature 383 : 407
Ciment G, Weston JA. 1985. Segregation of developmental abilities in neural-crest-derived cells : identification of partially restricted intermediate cell types in the branchial arches of avian embryos. Dev Biol 111 : 73
Couly GF, LeDouarin N. 1987. Mapping of the early neural primordium in quail-chick chimeras. II. The prosencephalic neural plate and neural folds : implications for the genesis of cephalic human congenital abnormalities. Dev Biol 120 : 198
Cserjesi P, Brown D, Lyons GE, et al. 1995. Expression of the novel basic helix-loop-helix gene *eHAND* in neural crest derivatives and extraembryonic membranes during mouse development. Dev Biol 170 : 664
Dean M. 1996. Polarity, proliferation and the hedgehog pathway. Nat Genet 14 : 245
Dickinson ME, Krumlauf R, McMahon AP. 1994. Evidence for a mitogenic effect of *Wnt-1* in the developing mammalian central nervous system. Development 120 : 1453
Dolle P, Lufkin T, Krumlauf R, et al. 1993. Local aterations of *Krox20* and *Hox* gene expression in the hindbrain suggest lack of rhombomeres 4 and 5 in homozygote null *Hoxa-1* (*Hoxo-1.6*) mutant embryos. Proc Natl Acad Sci USA 90 : 7666
Dony C, Gruss P. 1988. Expression of a murine homeobox gene precedes the induction of c-fos during mesodermal differentiation of P19 teratocarcinoma cells. Differentiation 37 : 115
Duboule D, Dolle P. 1989. The structural and functional organization of the murine *Hox* gene family resembles that of *Drosophila* homeotic genes.

Hidden page

Mahmood R, Kiefer P, Guthrie S, et al. 1995. Multiple roles for FGF-3 during cranial neural development in the chicken. Development 121 : 1399

Manley NR, Cappecchi MR. 1995. The role of *Hoxa-3* in mouse thymus and thyroid development. Development 121 : 1989

Mark M, Lufkin T, Vonesch JL, et al. 1993. Two rhombomers are altered in *Hoxa-1* mutant mice. Development 119 : 39

Marshall H, Nonchev S, Sham MH, et al. 1992. Retinoic acid alters hindbrain *Hox* code and induces transformation of rhombomeres 2/3 into 4/5 identity. Nature 360 : 737

McKay IJ, Muchamore I, Krumlauf R, et al. 1994. The kreisler mouse : a hindbrain segmentation mutant that lacks two rhombomeres. Development 120 : 2199

Meier S. 1979. Development of the chick mesoblast : formation of the embryonic axis and establishment of the metameric pattern. Dev Biol 73 : 25

Meier S. 1981. Development of the chick embryo mesoblast : morphogenesis of the prechordal plate and cranial segments. Dev Biol 83 : 49

Mendelsohn C, Lohnes D, Decimo D, et al. 1994. Function of the retinoic receptors (RARs) during development (II). Multiple abnormalities at various stages of organogenesis in RAR double mutants. Development 120 : 2749

Moore G, Ivens A, Chambers J, et al. 1988. The application of molecular genetics to detection of craniofacial abnormality. Development 103 (suppl) : 233

Moro Balbas JA, Gato A, Alonso Revuelta MI, et al. 1993. Retinoic acid induces changes in the rhombencephalic neural crest cells migration and extracellular matrix composition in chick embryos. Teratology 48 : 197

Morrison-Graham K, Schatteman GC, Bork T, et al. 1992. A PDGF receptor mutation in the mouse (Patch) perturbs the development of nonneuronal subset of neural crest-derived cells. Development 115 : 133

Murphy P, Davidson D, Hill RE. 1989. Segment-specific expression of a homeobox-containing gene in the mouse hindbrain. Nature 341 : 156

Nieto MA, Sechrist J, Wilkinson DG, et al. 1995. Relationship between spatially restricted *Krox-20* gene expression in branchial neural crest and segmentation of the chick embryo hindbrain. EMBO J 14 : 1697

Noden DM. 1980. The migration and cytodifferentiation of cranial neural crest cells. p. 3. *In* Pratt RM, Christiansen RL (eds) : Current Research Trends in Prenatal Craniofacial Development. Elsevier/North-Holland, New York

Noden DM. 1986. Patterning of avian craniofacial muscles. Dev Biol 116 : 347

Noden DM. 1988. Interactions and fates of avian craniofacial mesenchyme. Development 103 (suppl) : 121

Ohuchi H, Yoshioka H, Tanaka A, et al. 1994. Involvement of androgen-induced growth factor (FGF-8) gene in mouse embryogenesis and morphogenesis. Biochem Biophys Res Comm 204 : 882

Osumi-Yamashita N, Ninomiya Y, Doi H, et al. 1994. The contribution of both forebrain and midbrain crest cells to the mesenchyme in the frontonasal mass of mouse embryos. Dev Biol 164 : 409

Pannese M, Polo C, Andreazzoli M, et al. 1995. The *Xenopus* homolog of *Otx2* is a maternal homeobox gene that demarcates and specifies anterior body regions. Development 121 : 707

Popperl H, Bienz M, Studer M, et al. 1995. Segmental expression of *Hoxb-1* is controlled by a highly conserved autoregulatory loop dependent upon *exd/pbx*. Cell 81 : 1031

Porter JA, Young KE, Beachy PA. 1996. Cholesterol modification of hedgehog signalling proteins in animal development. Science 274 : 255

Prince V, Lumsden A. 1994. *Hoxa-2* expression in normal and transposed rhombomeres : independent regulation in the neural tube and neural crest. Development 120 : 911

Qiu M, Balfone A, Martinez S, et al. 1995. Null mutation of *Dlx-2* results in abnormal morphogenesis of proximal first and second branchial arch derivatives and abnormal differentiation in the forebrain. Genes Dev 9 : 2523

Raju K, Tang S, Dube ID, et al. 1993. Characterization and developmental expression of *Tlx-1*, the murine homolog of *HOX11*. Mech Dev 44 : 51

Rijli FM, Mark M, Lakkaraju S, et al. 1993. A homeotic transformation is generated in the rostral branchial region of the head by disruption of *Hoxa-2*, which acts like a selector gene. Cell 75 : 1333

Reid L. 1990. From gradients to axes, from morphogenesis to differentiation. Cell 63 : 875

Robinson GW, Mahon KA. 1994. Differential and overlapping expression domains of *Dlx-2* and *Dlx-3* suggest distinct roles for Distal-less homeobox genes in craniofacial development. Mech Dev 48 : 199

Roessler E, Belloni E, Gaudenz K, et al. 1996. Mutations in the human Sonic Hedgehog gene cause holoprosencephaly. Nat Gen 14 : 357

Ruiz JC, Robertson EJ. 1994. The expression of the receptor-protein tyrosine kinase gene, *eck*, is highly restricted during early mouse development. Mech Dev 46 : 87

Schneider RA, Hu D, Helms JA. 1999. From head to toe : conservation of molecular signals regulating limb and craniofacial morphogenesis. Cell Tis Res 296 : 103

Sechrist J, Scheron T, Bronner-Fraser M. 1994. Rhombomere rotation reveals that multiple mechanisms contibute to the segmental pattern of hindbrain neural crest migration. Development 120 : 1777

Sechrist J, Serbedzija GN, Scherson T, et al. 1993. Segmental migration of the hindbrain neural crest does not arise from its segmental generation. Development 189 : 691

Sham MH, Vesque C, Nonchev S, et al. 1993. The zinc finger gene *Krox20* regulates *HoxB2 (Hox 2.8)* during hindbrain segmentation. Cell 72 : 183

Shawlot W, Behringer R. 1995. Requirement for *Lim1* in head organization function. Nature 374 : 425

Simeone A, Acampora D, Arcioni L, et al. 1990. Sequential activation of *HOX2* homeobox genes by retinoic acid in human embryonal carcinoma cells. Nature 346 : 763

Simeone A, Avantaggiato V, Moroni MC, et al. 1995. Retinoic acid induces stage-specific antero- posterior transformation in rostral central nervous system. Mech Dev 51 : 83

Stadler HS, Solursh M. 1994. Characterization of the homeobox-containing gene *GH6* identifies novel regions of homeobox gene expression in the developing chick embryo. Dev Biol 161 : 251

Stoetzel C, Weber B, Bourgeois P, et al. 1995. Dorso-ventral and rostro-caudal sequential expression of *M-twist* in the postimplantation murine embryo. Mech Dev 51 : 251

Studer L, Popperl H, Marshall H, et al. 1994. Role of the conserved retinoic acid response element in rhombomere restriction of *Hoxb-1*. Science 265 : 1728

Tan S, Morriss-Kay G. 1985. The development and distribution of the cranial neural crest in the rat embryo. Cell Tissue Res 240 : 403

Tissier-Seta JP, Mucchielli ML, Mark, et al. 1995. *Barx1* a new mouse homeodomain transcription factor expressed in cranio-facial mesenchyme and the stomach. Mech Dev 51 : 3

Tongiori E, Bernhardt RR, Zinn K, et al. 1995. Tenascin-C mRNA is expressed in cranial neural crest cells, in some placodal derivatives, and in discrete domains of the embryonic zebrafish brain. J Neurobiol 28 : 391

Trainor PA, Pam PP. 1995. Cranial paraxial mesoderm and neural crest cells of the mouse embryo : codistribution of the cranio-facial mesenchyme but distinct segregation in branchial arches. Development 121 : 2569

Treisman JE. 1999. A conserved blue print for the eye ? Bioessays 21 : 843

Tsuzuki, Takahashi M, Asai N, et al. 1995. Spatial and temporal expression of the rat proto-oncogene product in embryonic, infant and adult rat tissues. Oncogene 10 : 191

Tuckett F, Lim L, Morriss-Kay G. 1985. The ontogenesis of cranial neuromeres in the rat embryo. I. A scanning electron microscope and kinetic study. J Embryol Exp Morphol 87 : 215

Waversick, Maas RL. 2000. Vertebrate eye development as modeled in Drosophilia. Hum Mol Genet 9 : 917

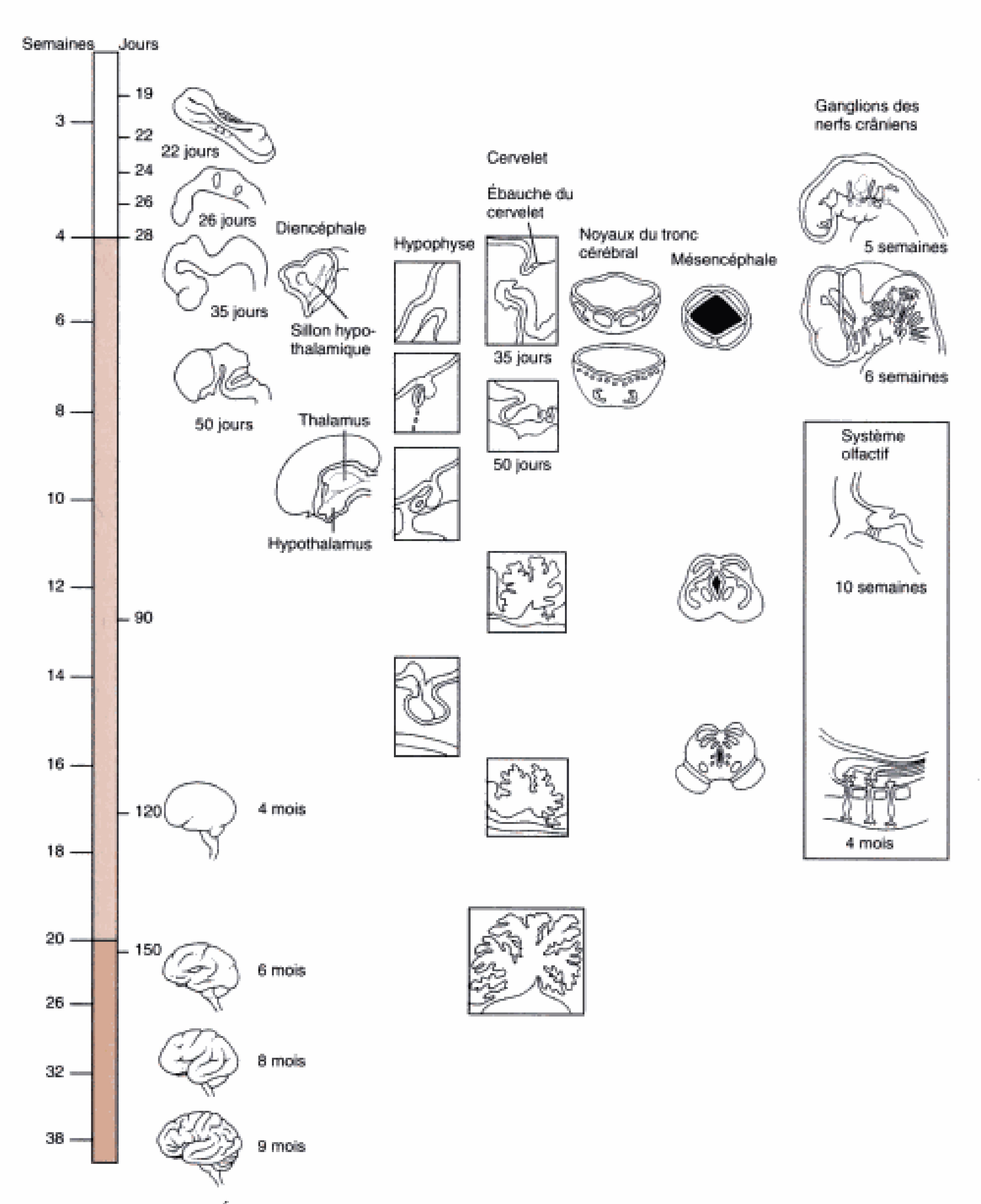
Wedden SE, Ralphs JR, Tickle C. 1988. Pattern formation in the facial primordia. Development 103 (suppl) : 31

Wilkinson DG, Bhatt S, Charvier P, et al. 1989. Segment-specific expression of a zinc-finger gene in the developing nervous system of the mouse. Nature 337 : 461

Wilkinson DG, Bhatt S, Cook M, et al. 1989. Segmental expression of *Hox-2* homeobox-containing genes in the developing mouse hindbrain. Nature 341 : 405

Willhite CC, Hill RM, Irving D. 1986. Isotretinoin-induced craniofacial malformations in humans and hamsters. J Craniofac Genet Dev Biol 2 (suppl) : 193

Zhang M, Kim HJ, Marshall H, et al. 1994. Ectopic *Hoxa-1* induces rhombomere transformation in mouse hindbrain. Development 120 : 2431



Échelle temps. Développement du cerveau et des nerfs crâniens.



plus de livres medicaux gratuits sur www.doc-dz.com
Hidden page



Hidden page

Hidden page

comptent parmi les structures les plus précoces à se développer dans l'encéphale. Les lames fondamentales du rhombencéphale constituent les premiers agrégats neuronaux du SNC. Au jour 28, tous les noyaux moteurs des nerfs crâniens du tronc cérébral sont reconnaissables. Comme dans la moelle épinière, les lames alaires du tronc cérébral se mettent en place un peu plus tardivement que les lames fondamentales ; elles apparaissent au milieu de la cinquième semaine. Les noyaux d'association des nerfs crâniens se voient à la fin de cette même semaine. La figure 13.5 (voir plus loin) représente le développement des nerfs crâniens.

Les nerfs crâniens sont moteurs, sensitifs ou mixtes

Quoique les nerfs crâniens présentent certaines homologies avec les nerfs spinaux, ils sont cependant moins uniformes dans leur composition. Trois nerfs crâniens sont exclusivement sensitifs ou sensoriels (I, II et VIII) ; quatre sont purement moteurs (IV, VI, XI et XII) ; un est mixte, sensitif et moteur (V) ; un est moteur et parasympathique (III) et les trois derniers possèdent des fibres motrices, sensitives et parasympathiques (VII, IX et X). Les fibres motrices et sensitives des nerfs crâniens ont cependant les mêmes relations fondamentales avec les cellules des colonnes de l'encéphale que les racines ventrales et dorsales avec celles de la moelle épinière. Le tableau 13.1 résume les rapports entre les nerfs crâniens et les subdivisions de l'encéphale.

Les noyaux des nerfs crâniens du tronc cérébral sont organisés en sept colonnes sur base de leurs fonctions

De même que les lames fondamentales de la moelle épinière sont organisées en colonnes motrices somatiques et motrices autonomes (voir Ch. 4), les noyaux des nerfs crâniens des lames fondamentales et alaires du tronc cérébral sont ordonnées en sept colonnes auxquelles sont dévolues des fonctions particulières. Bien que les sept colonnes soient présentes, certains traités ne décrivent que six fonctions, trois motrices et trois sensitives. Elles se répartissent comme suit :

Fonctions motrices (colonnes fondamentales)

1. Les neurones *somatiques efférents* du cerveau innervent les muscles extrinsèques de l'œil et ceux de la langue.
2. Les neurones *branchiaux efférents* (parfois appelés *efférents viscéraux spéciaux*) se destinent aux muscles striés dérivés des arcs pharyngiens. Le noyau moteur du nerf accessoire (XI) est considéré comme branchial efférent parce qu'il constitue une partie de cette colonne même si les muscles trapèze et sterno-cléido-mastoïdien qu'il innerve ne dérivent pas du mésoderme des arcs branchiaux.
3. Les neurones viscéraux efférents (parfois appelés efférents viscéraux généraux) appartiennent à la

Tableau 13.1
Localisation des noyaux des nerfs crâniens

RÉGION DU CERVEAU	NERFS CRÂNIENS ASSOCIÉS
Télencéphale	Olfactif (I)
Diencéphale	Optique (II)
Mésencéphale	Oculomoteur (III)
Métencéphale	Trochléaire (IV) (Naît dans le métencéphale mais est déplacé ultérieurement dans le mésencéphale) Trijumeau (V) (Les noyaux sensitifs du nerf trijumeau se constituent dans le métencéphale et dans le myélencéphale mais ils sont déplacés secondairement dans le mésencéphale. Le noyau moteur trigéminal naît dans le métencéphale et reste à ce niveau.) Abducens (VI) Facial (VII) Vestibulo-cochléaire (VIII)
Myélencéphale	Glosso-pharyngien (IX) Vague (X) Accessoire (XI) Hypoglosse (XII)

voie parasympathique qui innerve les muscles ciliaire et sphincter pupillaire dans l'oeil et (via le nerf vague) la musculature lisse et les glandes des viscères thoraciques, abdominaux et pelviens y compris le coeur, les voies respiratoires et les glandes salivaires.

Fonctions sensitives (colonnes alaires)

4. Les neurones d'association *viscéraux afférents* reçoivent les influx, via le nerf vague, des récepteurs sensitifs situés dans les parois des viscères thoraciques, abdominaux et pelviens (désignés comme récepteurs intéroceptifs).
5. Les neurones d'association *afférents généraux* du cerveau recueillent des « sensations générales » (tact, température, douleur, etc.) de la tête et du cou ainsi que de la muqueuse qui tapisse les cavités nasales, orale et le pharynx.
6. Les neurones d'association *afférents spéciaux*. Ces fonctions sont parfois subdivisées en afférence viscérale spéciale (goût) et afférence somatique spéciale (audition et équilibre), pour correspondre aux deux colonnes de noyaux afférents spéciaux qui se développent dans le tronc cérébral.

La figure 13.3 montre l'arrangement des sept colonnes des lames fondamentale et alaire des noyaux des nerfs crâniens dans le tronc cérébral. Dans le rhombencéphale, les colonnes sont d'abord disposées à peu près dans un plan orienté de ventro-médial à dorso-latéral. Il n'y a que deux colonnes au niveau du mésencéphale. En commençant au point le plus ventro-médial, les trois colonnes fondamentales (motrices) sont réparties comme suit :

1. La colonne *efférente somatique* comprend le noyau du nerf hypoglosse (XII), dans la partie caudale du rhombencéphale, le noyau du nerf VI, plus rostral dans le rhombencéphale, et les noyaux des nerfs IV et III, dans le mésencéphale.
2. La colonne *efférente branchiale* a trois noyaux destinés aux nerfs V, VII, IX, X et XI ; elle est confinée au rhombencéphale. Les noyaux efférents branchiaux pour les nerfs V et VII sont localisés rostra-

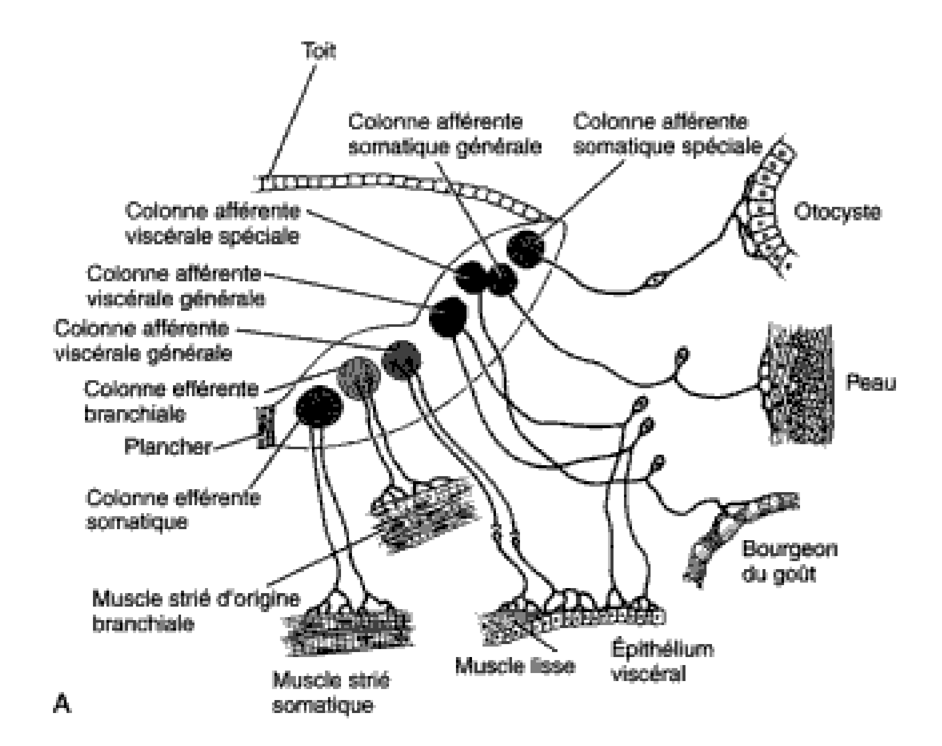


Fig. 13.3 Organisation des noyaux des nerfs crâniens dans le tronc cérébral. Les colonnes fondamentales sont à l'origine des noyaux moteurs (efférents) des nerfs crâniens et les colonnes alaires, des noyaux d'association (afférents) de ces mêmes nerfs. Ces noyaux peuvent être répartis en sept colonnes discontinues, chacune d'elles ayant sous sa dépendance une fonction spécifique. *A.* Organisation idéalisée des noyaux des nerfs crâniens du tronc cérébral en sept colonnes.



Hidden page

lement dans le rhombencéphale ; caudalement, le **noyau ambigu**, de forme allongée, envoie des fibres efférentes branchiales aux nerfs IX, X et XI.
3. La colonne *efférente viscérale* possède deux noyaux situés dans le rhombencéphale. Les **noyaux salivaires** ont sous leur dépendance les glandes salivaires et lacrymale, via les nerfs VII et IX. Juste au côté caudal de ceux-ci se trouve le **noyau dorsal du vague** ; il contient les neurones préganglionnaires parasympathiques destinés aux viscères. Le noyau d'Edinger-Westphal (III) est situé dans le mésencéphale.

De ventro-médial en direction dorso-latérale, les quatre colonnes alaires (d'association) sont les suivantes :

1. La colonne *afférente viscérale* comprend le noyau qui reçoit les informations intéroceptives via les nerfs glosso-pharyngien (IX) et vague (X).
2. La première colonne *afférente spéciale* (parfois appelée *colonne afférente viscérale spéciale*) contient le **noyau du tractus solitaire**, collecteur des influx gustatifs issus des nerfs facial (VII), glosso-pharyngien (IX) et vague (X).
3. La colonne *afférente générale* réunit les neurones qui reçoivent des influx correspondants aux sensations générales provenant des régions innervées par les nerfs trijumeau (V) et facial (VII) ainsi que des cavités nasales, orale, du pharynx et du larynx (V, IX et X).
4. La seconde colonne *afférente spéciale* (parfois appelée *colonne afférente somatique spéciale*) réunit les **noyaux cochléaire** et **vestibulaire**, en connexion avec les récepteurs spéciaux de l'audition et de l'équilibre.

Certains noyaux du tronc cérébral migrent après s'être constitués

Les noyaux qui se développent dans les colonnes fondamentale et alaire ne restent pas tous à l'endroit où ils se sont constitués. Ainsi, par exemple, le noyau efférent branchial du nerf facial se déplace d'abord en direction dorso-caudale puis ventralement, pour se situer en un endroit plus profond que celui attendu sur base de sa fonction. Le noyau ambigu migre également, comme le font certains noyaux du rhombencéphale sans rapport avec les nerfs crâniens, tels le **noyau olivaire** et les noyaux du **pont**, qui proviennent de la lame alaire mais qui se portent vers une position ventrale (voir Fig. 13.2). Etant donné que les neurones du SNC se déplacent, ils « enroulent » véritablement leurs axones à leur suite ; par conséquent, le chemin suivi par un noyau peut être reconstitué en suivant ses axones.

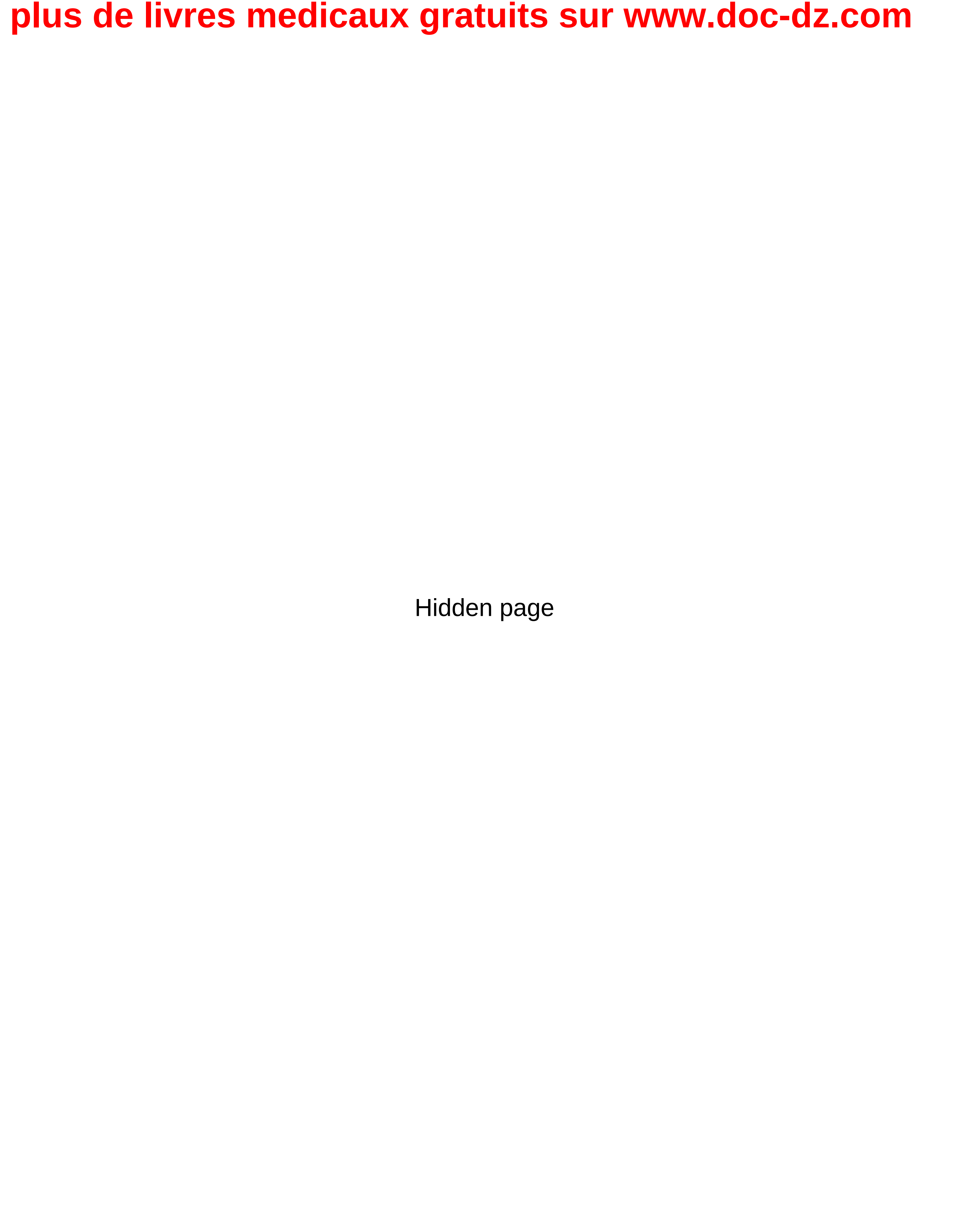
LES GANGLIONS PARASYMPATHIQUES ET SENSITIFS SE DÉVELOPPENT EN ASSOCIATION AVEC CERTAINS NERFS CRÂNIENS

Comme pour le reste du corps, les neurones périphériques des voies sensitives et parasympathiques des nerfs crâniens sont situés dans des ganglions extérieurs au SNC. Comme le reste du système nerveux autonome, le système parasympathique crânien comprend deux neurones : le neurone central de chaque voie se trouve dans un noyau du SNC et le neurone périphérique, dans un ganglion. Les ganglions parasympathiques et sensitifs crâniens apparaissent à la fin de la quatrième semaine et au début de la cinquième (Tableau 13.2 ; voir aussi Fig. 13.5). Les ganglions sensitifs des nerfs crâniens sont comparables à ceux des racines dorsales de la moelle épinière. Les ganglions parasympathiques des nerfs crâniens peuvent être répartis en deux groupes : ceux associés au nerf vague, qui sont situés dans les parois des organes (intestin, coeur, poumons, organes pelviens, etc. ; voir Ch. 5), et ceux des nerfs crâniens III, VII et IX, qui se destinent à des structures de la tête. L'innervation sympathique de celle-ci est assurée par les nerfs issus des ganglions de la chaîne cervicale (voir Ch. 5).

Les ganglions parasympathiques des nerfs crâniens proviennent de la crête neurale de l'encéphale

L'origine des cellules de la crête neurale destinées à former les ganglions parasympathiques des différents nerfs crâniens a été déterminée en recourant aux expériences fondées sur des chimères caille-poulet. Chaque ganglion provient de la crête neurale située approximativement au même niveau que le noyau correspondant du tronc cérébral (Fig. 13.4 et 13.5A ; voir aussi Fig. 12.8). Par conséquent, le **ganglion ciliaire** du nerf oculo moteur (III) est constitué par la crête neurale provenant de la partie caudale du diencéphale et de la partie rostrale du mésencéphale ; les **ganglions sphéno-palatin** et **submandibulaire** du nerf facial (VII) sont issus des cellules de la crête neurale qui ont migré

Hidden page


plus de livres medicaux gratuits sur www.doc-dz.com
Hidden page

Placode trigéminale
Placode otique
VII, VIII
IX
$V_{2,3}$
X
V_1
XI
Placodes épibranchiales : 1 2 3 4
A 4e semaine

Origine placodique
Origine de la crête neurale
Origine mixte, de la placode et de la crête neurale

Ganglion supérieur combiné VII, VIII
Ganglion supérieur combiné IX, X
Ganglion semilunaire (V)
Ganglion inférieur du VII géniculé)
Ganglion inférieur du IX (pétreux)
Ganglion inférieur du X (noueux)
B 5e semaine

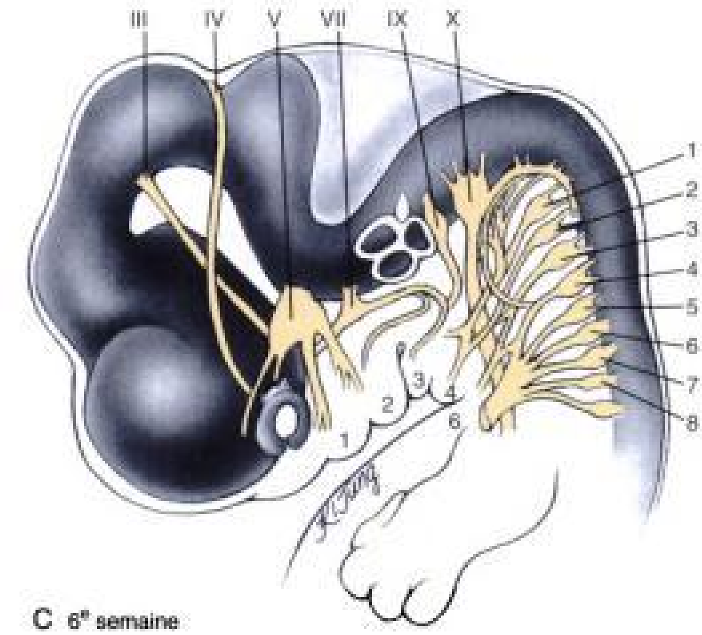
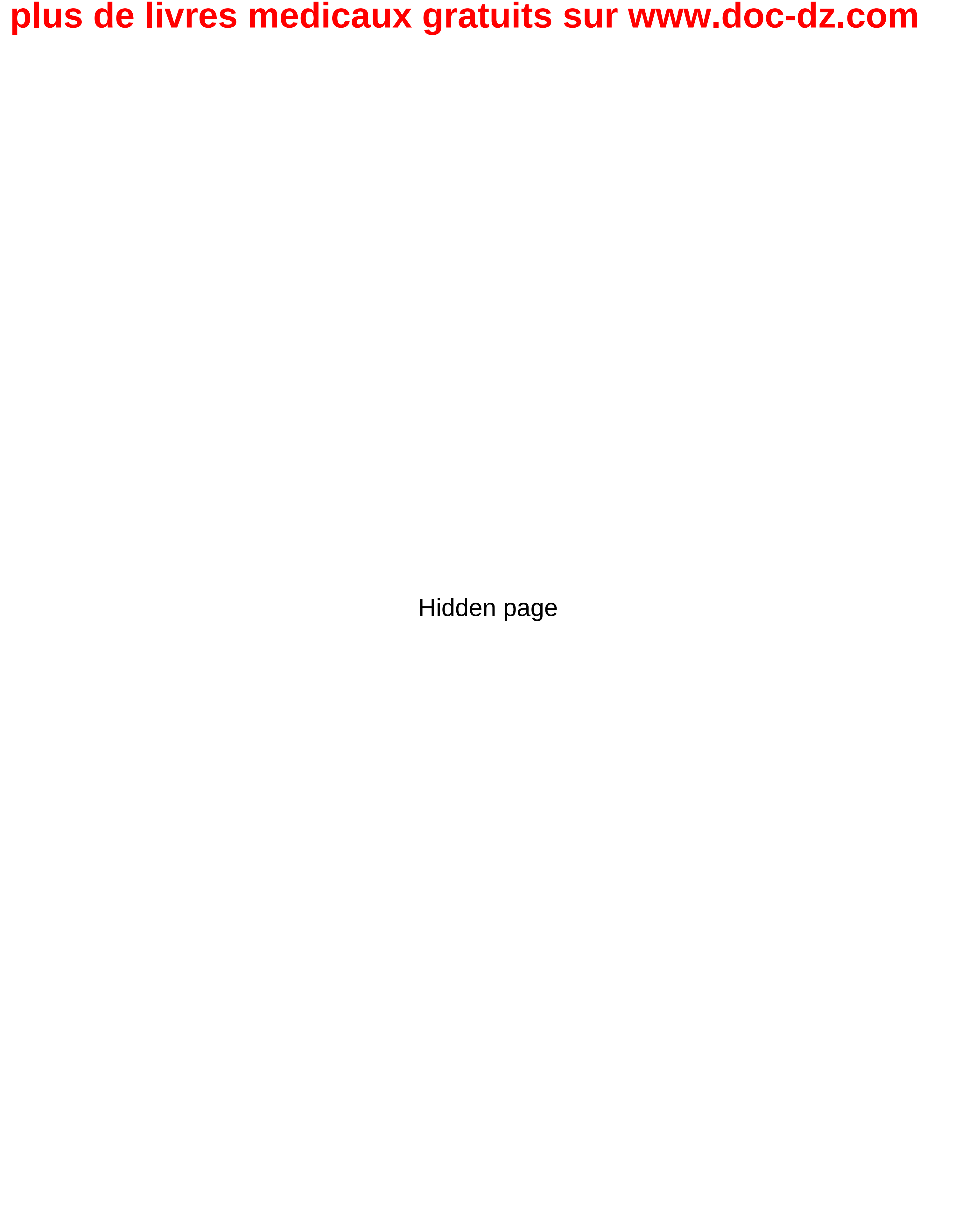


Fig. 13.5 Développement des nerfs crâniens et de leurs ganglions. *A, B,* Origine des ganglions des nerfs crâniens à partir de la crête neurale et des placodes ectodermiques. Les ganglions parasympathiques des nerfs crâniens proviennent uniquement de la crête neurale alors que les neurones des ganglions sensitifs de ces mêmes nerfs tirent leur origine de la crête neurale, des cellules placodiques ou d'un mélange des deux. Les cellules gliales de tous les nerfs crâniens dérivent de la crête neurale. *C,* L'arrangement définitif des nerfs crâniens est apparent dès la sixième semaine.



Hidden page

Ébauche du cervelet
IVe ventricule
Colonne alaire
Colonne fondamentale
A 33 jours

Toit membraneux du IVe ventricule (comprenant l'épendyme tapissé par la pie-mère vascularisée de la toile choroïdienne)
IVe ventricule
Futur pont
Lames cérébelleuses
B 35 jours

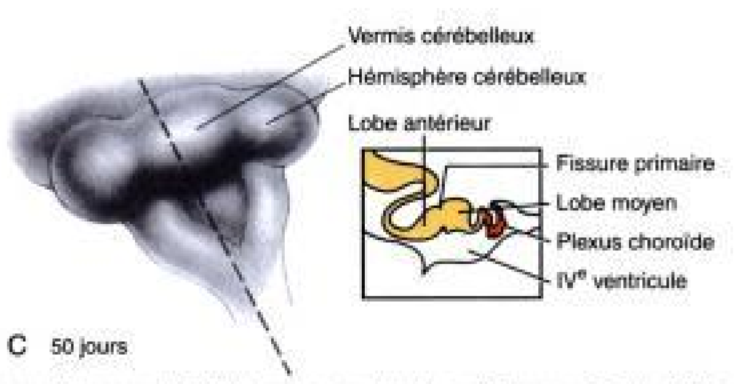


Fig. 13.7 Développement du cervelet et du plexus choroïde du quatrième ventricule. *A, B,* La prolifération de cellules, dans les lèvres rhombiques du métencéphale, forme les lames cérébelleuses. *C,* Une croissance supplémentaire donne les deux hémisphères cérébelleux, latéraux, et le vermis, central. La fissure primaire apparaît et divise le cervelet en deux lobes, un antérieur et un moyen. Un plexus choroïde se développe dans le toit du quatrième ventricule.

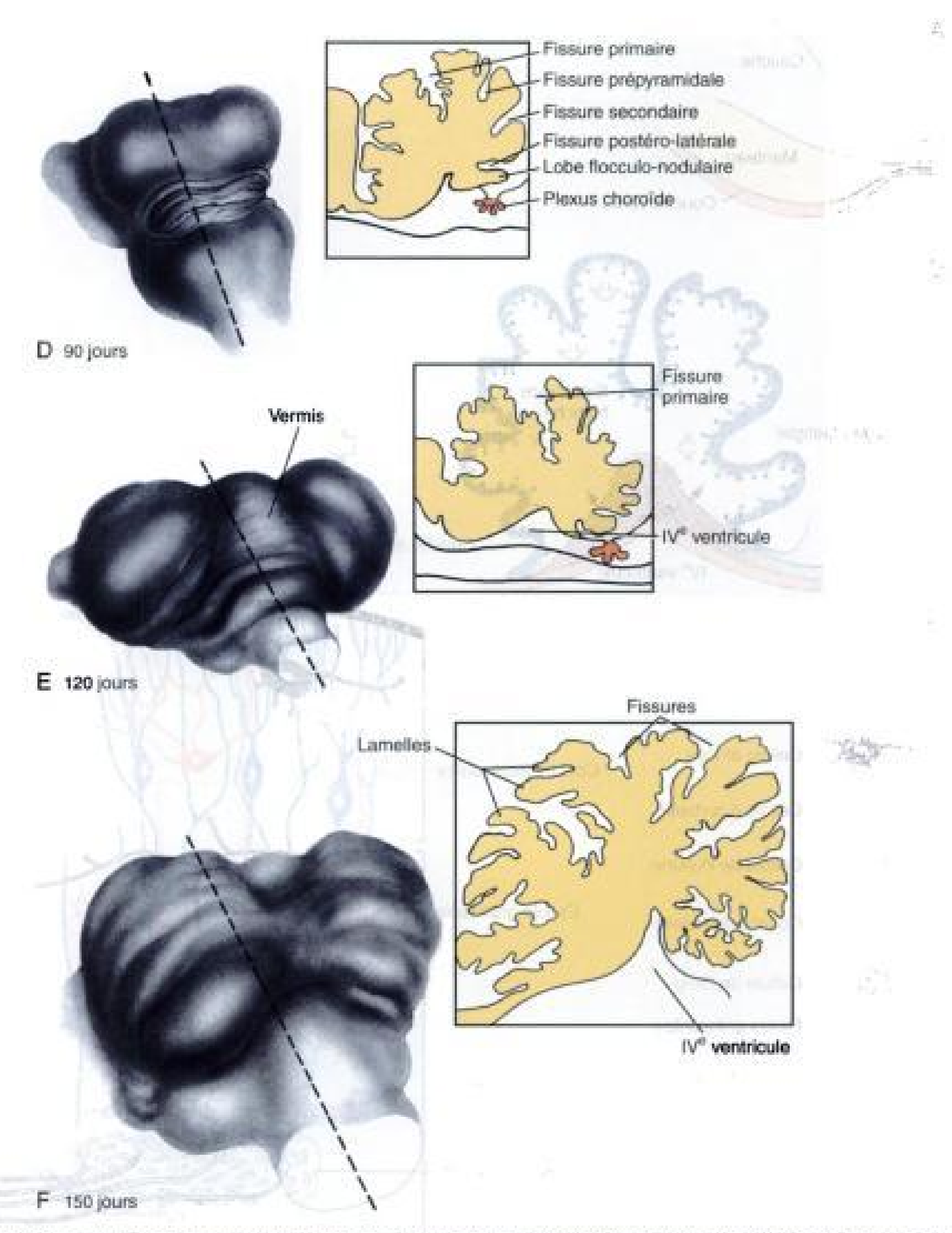


Fig. 13 — 7 *Suite. D-F.* La poursuite de la segmentation subdivise le cervelet en lobes supplémentaires puis, à partir du troisième mois, en lobules et en lamelles. Ce processus augmente considérablement la surface du cortex cérébelleux.

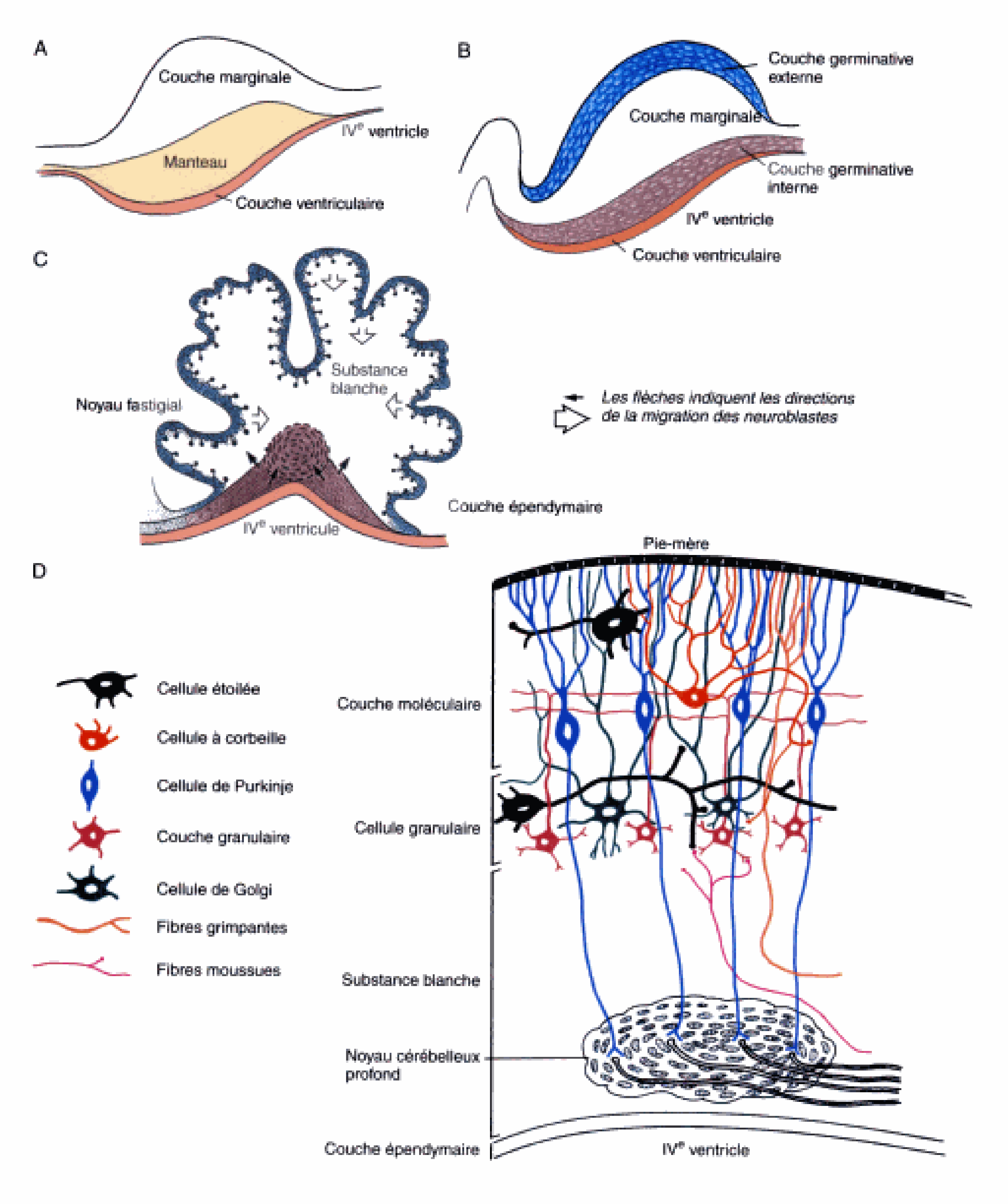


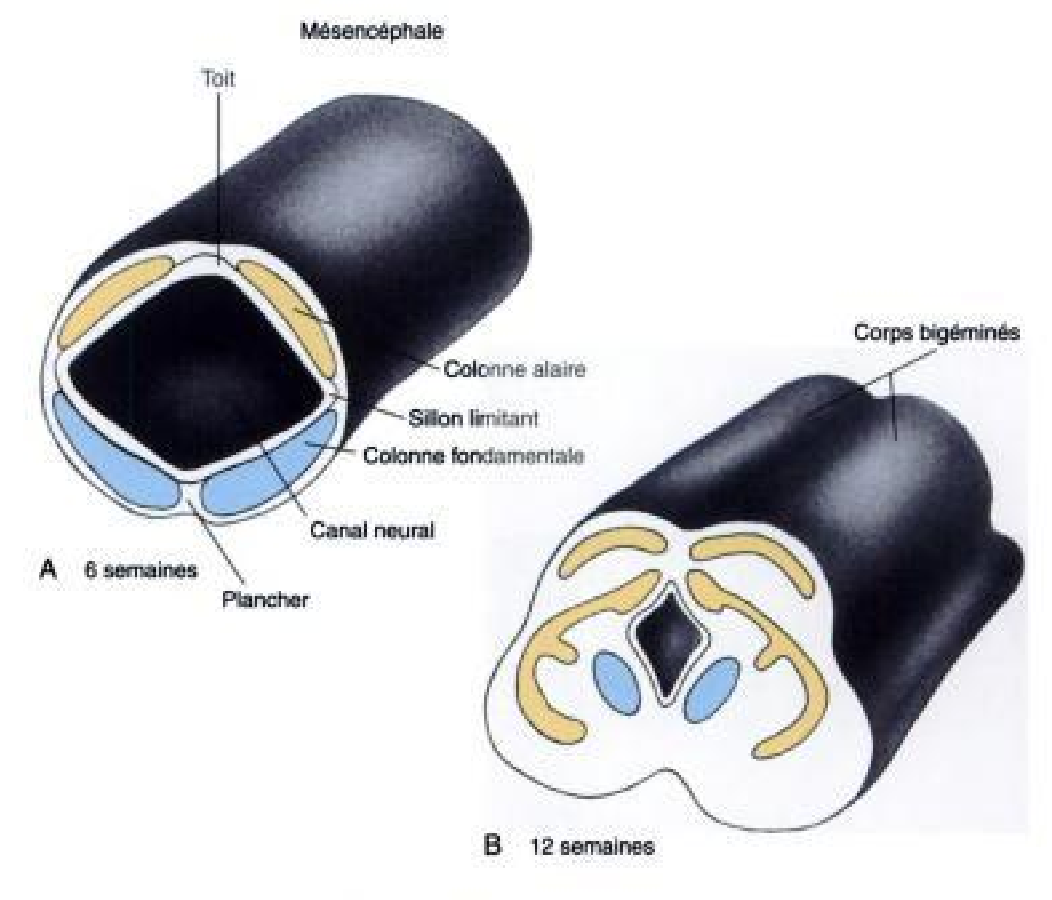
Fig. 13.8 Voir légende sur la page opposée



Hidden page

Hidden page





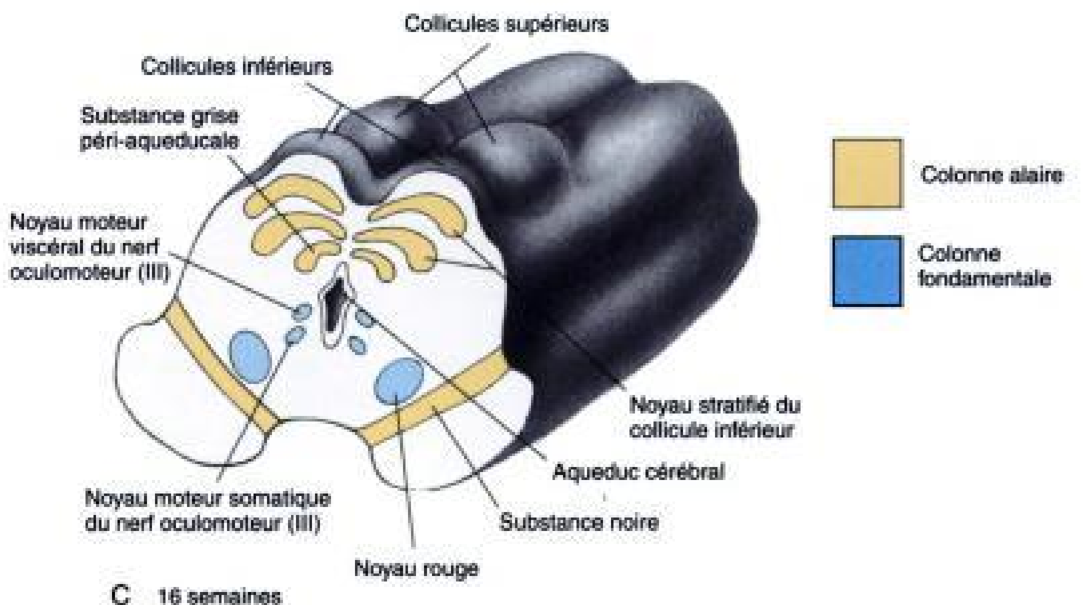


Fig. 13.9 Développement du mésencéphale. *A, B,* Un sillon longitudinal peu marqué apparaît à la face dorsale du mésencéphale, entre les semaines 6 et 12, donnant les corps géminés. *C,* Au cours du mois suivant, un sillon transversal subdivise ces renflements pour constituer les collicules supérieurs et les inférieurs. La colonne alaire mésencéphalique forme les couches nucléaires stratifiées des collicules, la substance grise péri-aqueducale et la substance noire. La colonne fondamentale mésencéphalique donne le noyau rouge.

Toutefois, diverses situations peuvent entraîner l'obturation de l'aqueduc au cours de la vie fœtale. L'obstruction du passage du liquide cérébro-spinal au niveau de l'aqueduc cérébral provoque un état congénital, connu sous le nom d'**hydrocéphalie**, dans lequel le troisième ventricule et les ventricules latéraux sont dilatés par le liquide, le cortex cérébral est anormalement mince et les sutures du crâne, écartées les unes des autres (Fig. 13.10).



Fig. 13.10 Hydrocéphalie. L'obstruction de l'aqueduc cérébral entraîne la dilatation des ventricules du cerveau antérieur par le liquide cérébro-spinal. Les enfants nés dans cet état peuvent être retardés. Cependant, des formes débutantes d'hydrocéphalie peuvent maintenant être détectées in utero par les ultrasons et être corrigées par l'insertion d'une valve à pression qui permet à l'excès de liquide cérébro-spinal d'être évacué dans la cavité amniotique. (Photographie aimablement offerte par le Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio.)

LES STRUCTURES LES PLUS ÉVOLUÉES ET LES PLUS COMPLEXES DÉRIVENT DU PROSENCÉPHALE

Le prosencéphale comprend deux vésicules cérébrales secondaires, le diencéphale et le télencéphale. Les parois du diencéphale se différencient pour constituer un certain nombre de centres neuronaux et de tractus qui seront décrits plus loin. En outre, le toit, le plancher et l'épendyme du diencéphale sont, par l'intermédiaire de mécanismes relativement uniques, à l'origine de plusieurs structures spécialisées. Celles-ci comprennent le **plexus choroïde** et les **organes circumventriculaires**, le **lobe postérieur de la glande pituitaire** (**neurohypophyse**) et les **vésicules optiques**. L'origine de ces dernières, à partir des plis neuraux diencéphaliques, a été décrite dans le chapitre 12.

Le télencéphale fournit les **hémisphères cérébraux** ainsi que les commissures et les autres éléments qui les unissent. Il forme également les **bulbes** et les **tractus olfactifs** qui, avec les centres olfactifs et les tractus des hémisphères cérébraux constituent l'ensemble connu sous le nom de **rhinencéphale** (« cerveau nasal »).

LA LAME ALAIRE DIENCÉPHALIQUE FORME LE THALAMUS, L'HYPOTHALAMUS ET L'ÉPITHALAMUS

Comme indiqué plus haut, les parois du diencéphale sont formées par les lames alaires ; les lames fondamentales font défaut. Les lames alaires forment trois renflements embryonnaires, le **thalamus**, l'**hypothalamus** et l'**épithalamus** (Fig. 13.11). Le thalamus et l'hypothalamus se différencient pour constituer des complexes de noyaux aux fonctions multiples. Le thalamus agit en premier lieu comme centre relais du cortex cérébral : il reçoit toute l'information (sensitive et autre) se projetant sur le cortex cérébral à partir des structures subcorticales ; il la traite si nécessaire et la relaie vers la ou les aires corticales appropriées. Dans le thalamus, le sens de la vision est analysé par le **corps géniculé latéral** et celui de l'audition, par le **corps géniculé médial**. L'hypothalamus régit l'activité endocrine de la glande pituitaire ainsi que de nombreuses réponses autonomes. Il participe au système limbique, qui contrô-

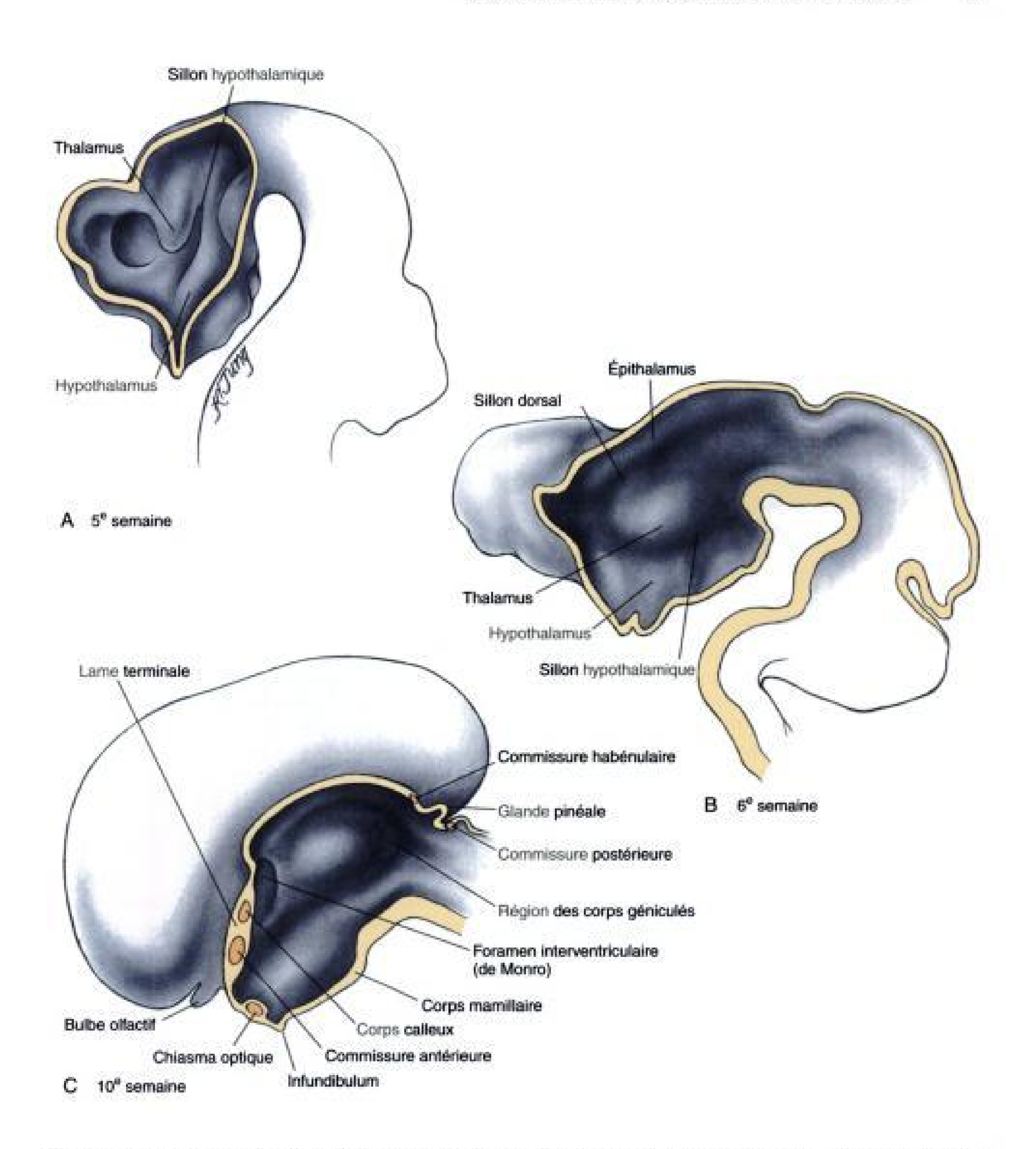


Fig. 13.11 Développement du diencéphale. A, Le thalamus et l'hypothalamus sont séparés par le sillon hypothalamique au cours de la cinquième semaine. *B*, À la fin de la sixième semaine, le thalamus est clairement différencié de l'épithalamus, plus dorsal, par un sillon peu profond, le sillon dorsal. *C*, À 10 semaines, des spécialisations supplémentaires du diencéphale sont apparentes, notamment les corps mamillaires, la glande pinéale et le lobe postérieur de la glande pituitaire. Les sillons optiques, les commissures postérieure et habénulaire ainsi que les corps géniculés sont également des spécialisations du diencéphale.

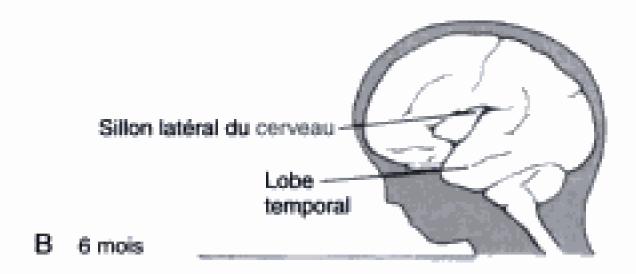


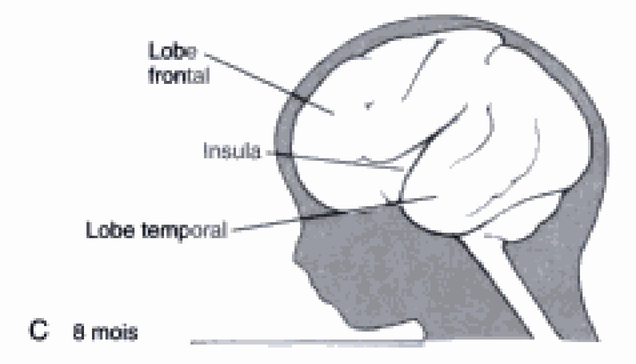
Hidden page

Hidden page

Hidden page







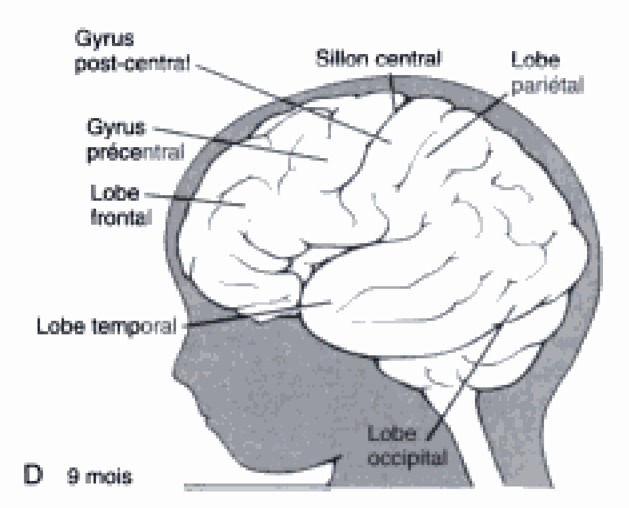


Fig. 13.14 Croissance et plissement des hémisphères cérébraux durant la vie fœtale. La croissance des hémisphères cérébraux est continue au cours de la vie embryonnaire et fœtale et se poursuit après la naissance. *A, B,* Dans le courant du quatrième mois, la formation d'une étroite fosse cérébrale latérale sépare le lobe temporal du reste de l'hémisphère cérébral. Au sixième mois, des sillons supplémentaires délimitent les lobes frontal, pariétal et occipital. *C, D,* Des sillons et des circonvolutions supplémentaires s'ajoutent durant le reste de la vie fœtale.

LE TÉLENCÉPHALE FORME LES HÉMISPHÈRES CÉRÉBRAUX, LES COMMISSURES QUI LES RÉUNISSENT AINSI QUE LES TRACTUS ET BULBES OLFACTIFS

Les hémisphères cérébraux naissent comme diverticules latéraux du télencéphale

Les hémisphères cérébraux sont visibles pour la première fois au jour 32, comme une paire d'expansions, en forme de bulles, du télencéphale. A 16 semaines, les hémisphères en croissance rapide ont une forme ovalaire et se sont développés vers l'arrière pour recouvrir le diencéphale. Le mince toit et les parois latérales de chaque hémisphère représente le futur **cortex cérébral** (Fig. 13.14*A*). Le plancher, plus épais, contient un agrégat de neurones, appelé **corps strié**, qui donnera deux des trois **noyaux basaux** des hémisphères cérébraux (le troisième provient du diencéphale) (voir Fig. 13.12*B*). Lorsque les hémisphères cérébraux appuient sur les parois du diencéphale, les feuillets méningés qui, à l'origine, séparaient les deux structures, disparaissent de telle sorte que le tissu nerveux des deux thalamus se continue avec celui du plancher des hémisphères cérébraux. Par la suite, le bord du premier est croisé par un volumineux paquet de fibres, appelé **capsule interne**, qui, en passant à travers le corps strié, va du thalamus au cortex cérébral ou de celui-ci vers des étages inférieurs du cerveau ou vers la moelle épinière (voir Fig. 13.12*C*).

Initialement, les hémisphères cérébraux ont des parois lisses. Cependant, comme le cortex cérébelleux, le cortex cérébral se plisse en un ensemble de lobes et de circonvolutions de plus en plus complexes au fur et à mesure que se poursuit la croissance des

hémisphères. Ce phénomène débute, au cours du quatrième mois, par l'apparition d'une petite encoche, appelée **fosse latérale du cerveau**, dans la paroi latérale de l'hémisphère (voir Fig. 13.14*A*,*B*). L'extrémité caudale de l'hémisphère allongé s'incurve alors ventralement pour croître ensuite vers l'avant, à travers cette fosse, en étant ainsi à l'origine du **lobe temporal** et de la transformation de la fosse en une profonde fissure, le **sillon latéral du cerveau**. La portion de cortex cérébral qui, initialement, formait la paroi médiale de la fosse est maintenant recouverte par le lobe temporal et est appelée **insula**.

Au sixième mois, plusieurs autres sillons sont apparus. Il s'agit du **sillon central,** qui sépare le lobe frontal du pariétal, et du **sillon occipital**, qui délimite le lobe occipital. Le schéma définitif des circonvolutions du cortex cérébral varie quelque peu suivant les individus.

Un plexus choroïde se forme dans la fissure choroïde des ventricules latéraux

Chaque hémisphère contient un diverticule du ventricule télencéphalique primitif, le **ventricule latéral**. Au départ, celui-ci occupe l'essentiel du volume de l'hémisphère mais il se réduit ensuite progressivement par l'épaississement du cortex. Cependant, le long de la ligne entre le plancher et la paroi médiale de l'hémisphère, il n'y a pas d'augmentation d'épaisseur et cette zone reste mince et épithéliale ; elle forme un sillon longitudinal dans le ventricule, la **fissure choroïde** (voir Fig. 13.12*C*). Un plexus choroïde se développe le long de celle-ci. Comme indiqué dans la figure 13.15, le ventricule latéral s'étend sur toute la longueur de l'hémisphère, jusqu'au lobe frontal, antérieurement, et s'incurvant, à son extrémité postérieure, pour occuper le lobe temporal.

L'ouverture entre chaque ventricule latéral et le troisième persiste comme **foramen interventriculaire** (**foramen de Monro**).

La cytodifférenciation du cortex cérébral est complexe

À l'origine, le neuroépithélium des hémisphères cérébraux est très semblable à celui des autres parties du tube neural. Cependant, les études sur l'histogenèse cérébrale ont montré que le processus de prolifération, de migration et de différenciation par lequel le cortex arrive à maturité est unique. Les détails de ce processus varient selon les endroits et ne sont pas encore entièrement compris. En gros, pour résumer, les cellules prolifératives de la zone ventriculaire subissent une série régulière de divisions qui produisent des ondes de neuroblastes ; ceux-ci migrent en périphérie pour établir les couches du cortex. En général, toutefois, les couches corticales sont déposées suivant une séquence de la *profondeur* vers la *surface* : c'est-à-dire que les neurones de chaque onde migrent à travers les couches précédentes pour constituer une

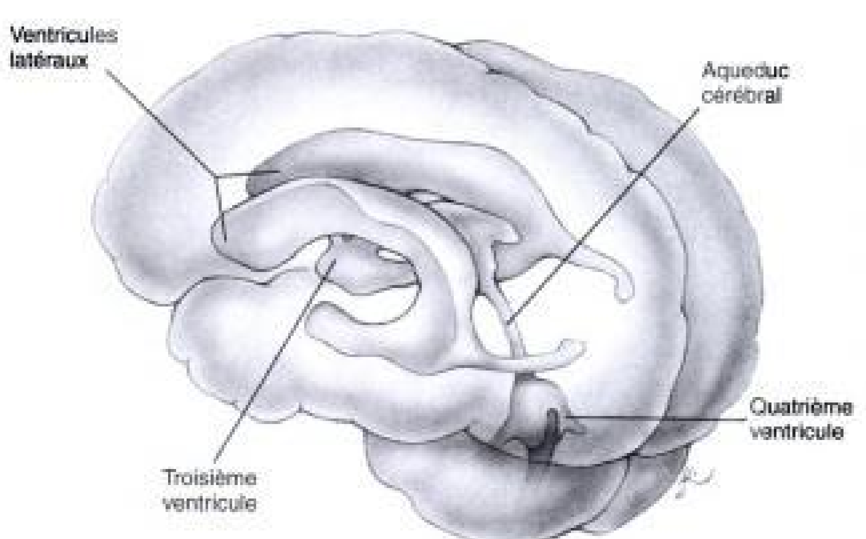


Fig. 13.15 Les ventricules cérébraux. Les dilatations du canal neural, dans les vésicules cérébrales primaires et secondaires, puis dans les hémisphères sont à l'origine des ventricules cérébraux. Ce système comprend les ventricules latéraux, dans les hémisphères, le troisième ventricule, dans le diencéphale, l'étroit aqueduc cérébral (de Sylvius), dans le mésencéphale, et le quatrième ventricule, dans le rhombencéphale.

nouvelle, plus superficielle. Lorsque cesse la production de neuroblastes, la zone ventriculaire fournit différents types de glioblastes puis l'épendyme.

Examinons maintenant le processus plus en détail (Fig. 13.16). Les premiers neuroblastes issus de la zone ventriculaire forment des fibres neuronales qui émergent pour constituer une fine **zone marginale**, superficielle. Cette fine couche de fibres se trouve immédiatement en dessous de la pie-mère et restera la couche la plus superficielle du cortex. Beaucoup de ces neuroblastes migrent ensuite vers l'extérieur pour former une **zone intermédiaire**, entre la couche ventriculaire et la zone marginale. Certains neuroblastes de la zone intermédiaire, avec des nouveaux, issus de la couche ventriculaire, migrent ensuite pour donner naissance à une lame transitoire, la **plaque corticale**, entre les zones intermédiaire et marginale. À ce stade, la zone ventriculaire cesse progressivement sa production de neuroblastes ; cette activité est reprise par une couche de cellules prolifératives située entre les zones ventriculaire et intermédiaire et appelée **zone subventriculaire**. Les neuroblastes de cette zone se rendent en périphérie, à travers la zone intermédiaire, pour constituer une **sous-plaque**, juste à la face profonde de la plaque corticale. Quelques-uns de ces neurones migrent ensuite, à travers les neuroblastes des générations antérieures, dans la plaque corticale, pour constituer la lame externe de celle-ci. Ensemble, la plaque corticale et la sous-plaque sont à l'origine du cortex cérébral. Celui-ci comprend plusieurs couches cellulaires ; le nombre de celles-ci peut varier de trois, pour les parties phylogénétiquement les plus anciennes, à environ six, dans le **néocortex**, prédominant. Dans le même temps, la couche intermédiaire est pratiquement devenue démunie de corps cellulaires neuroblastiques et devient la **substance blanche** des hémisphères cérébraux. Il doit être clair que la séquence et le moment varient considérablement dans les différentes régions des hémisphères.

Les bulbes olfactifs et les tractus olfactifs proviennent du télencéphale rostral

Comme indiqué dans le chapitre 12, les placodes nasales apparaissent à la fin de la quatrième semaine. Très tôt, certaines cellules de la placode nasale se différencient pour constituer les **cellules neurosensorielles primaires** du futur épithélium olfactif. A la fin de la cinquième semaine, ces cellules émettent des axones qui franchissent la courte distance

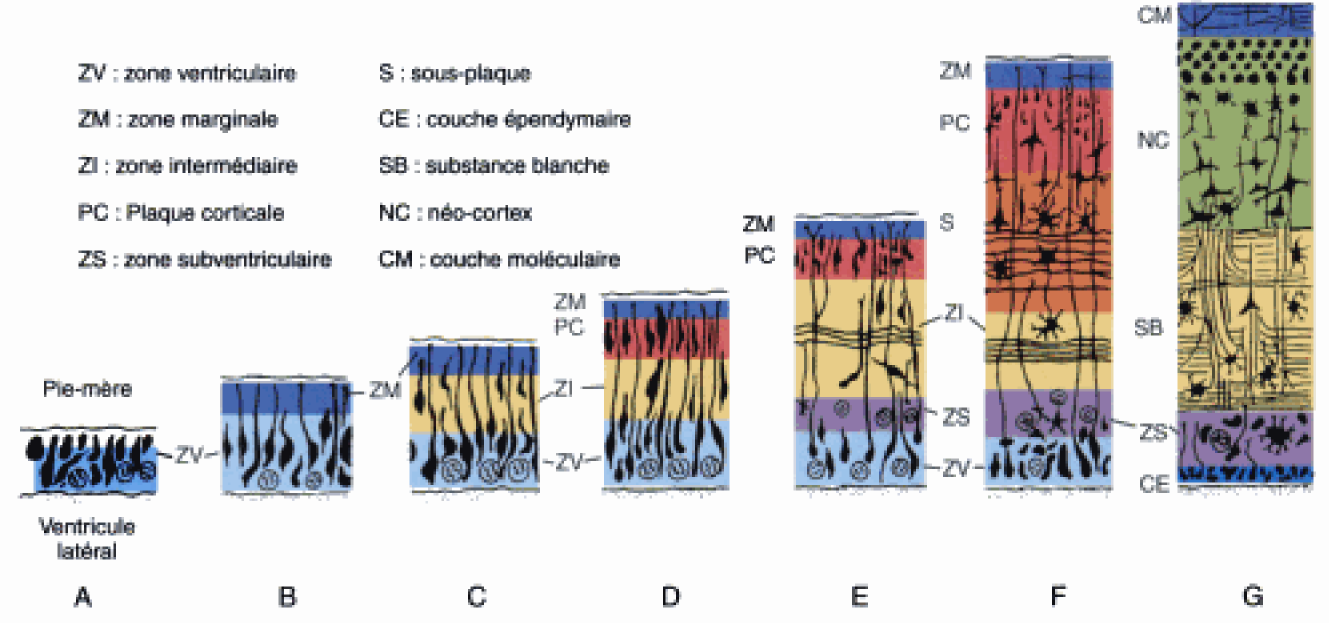


Fig. 13.16 Cytodifférenciation du néocortex cérébral. Bien que le moment de la formation des neuroblastes varie fortement dans les différents endroits des hémisphères cérébraux, le schéma général illustré ici est valable pour toutes les régions. Voir le texte pour les explications.

qui les sépare de l'extrémité la plus rostrale du télencéphale (Fig. 13.17*A*). L'ossification subséquente de l'os ethmoïde, autour de ces axones, est à l'origine de la lame criblée.

Dans la sixième semaine, lorsque les dépressions nasales se différencient pour constituer l'épithélium des cavités nasales, la région située à la pointe de chaque hémisphère, où les axones des cellules neurosensorielles primaires font synapse, commence à développer une excroissance, appelée **bulbe olfactif** (Fig. 13.18; voir aussi Fig. 13-17). Dans celui-ci, les cellules qui font synapse avec les axones des cellules neurosensorielles

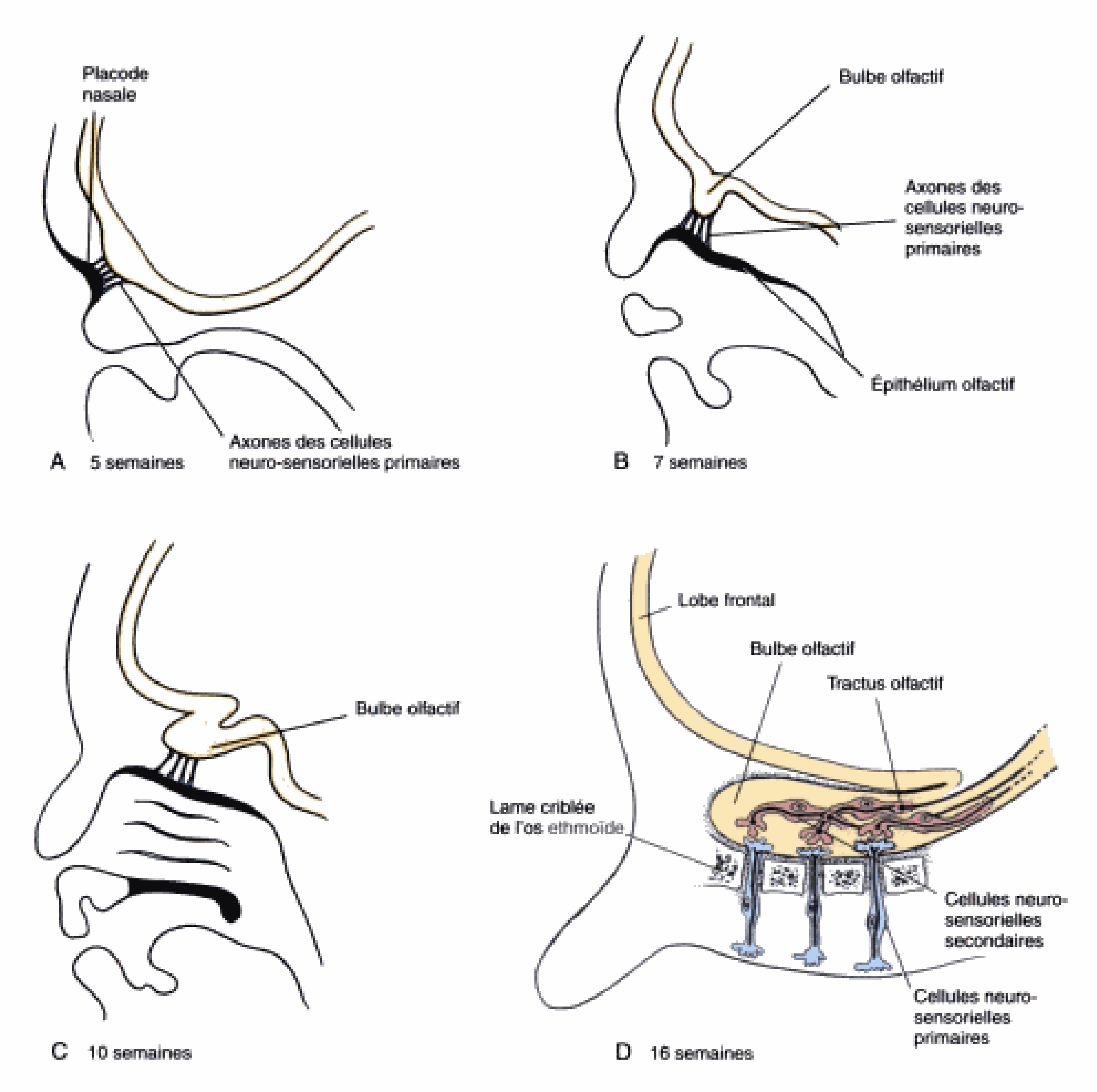


Fig. 13.17 Formation du tractus olfactif. *A*, Au cours de la cinquième semaine, les cellules de la placode nasale se différencient en cellules neuro-sensorielles primaires du tractus olfactif ; celles-ci émettent des axones qui grandissent vers le bulbe olfactif présomptif du télencéphale adjacent où elles font synapse avec des neurones secondaires. *B-D*, Pendant que se poursuit le développement, les axones des neurones olfactifs secondaires, situés dans le bulbe olfactif, s'allongent pour constituer les tractus olfactifs.

primaires se différencient pour former les cellules neurosensorielles secondaires des voies olfactives. Les axones de celles-ci font synapse dans les centres olfactifs des hémisphères cérébraux. Avec les changements de proportion de la face et l'allongement du cerveau, la distance entre les bulbes olfactifs et leur point d'origine augmente et les axones des neurones olfactifs secondaires s'étirent pour former les **tractus olfactifs** du SNC. Classiquement, le tractus et le bulbe olfactifs constituent le **nerf olfactif**.

Le télencéphale produit les commissures qui unissent les hémisphères cérébraux

Les commissures qui unissent les hémisphères cérébraux droit et gauche proviennent d'un épaississement qui se développe à l'extrémité rostrale du télencéphale, à l'endroit de fermeture du neuropore. Cette région peut être divisée en une **plaque commissurale**, dorsale, et une **lame terminale**, ventrale.

Le premier ensemble de fibres qui se développe dans la plaque commissurale constitue la **commissure antérieure** ; elle se met en place durant la septième semaine et établit des interconnexions entre les bulbes et les centres olfactifs des deux hémisphères (Fig. 13.18). Au cours de la neuvième semaine, la **commissure hippocampale** ou **fornix** se développe entre les hippocampes droit et gauche (portion phylogénétiquement ancienne de l'hémisphère cérébral qui est localisée à côté de la fissure choroïde). Quelques jours plus tard, l'important **corps calleux**, à disposition arquée, unit les néocortex droit et gauche sur toute leur longueur. La partie la plus antérieure du corps calleux apparait la première ; l'extension postérieure (le **splénium**) se constitue plus tard dans la vie fœtale.

L'ESSENTIEL DE LA CROISSANCE DU CERVEAU SE DÉROULE APRÈS LA NAISSANCE

A la naissance, le volume du cerveau représente à peu près 25 % de ce qu'il sera à l'âge adulte. Une partie de la croissance postnatale du cerveau est à attribuer à l'augmentation de la taille des neurones et à la prolifération des processus neuronaux. Cependant, l'essentiel de cette croissance provient de la myélinisation des fibres.

L'histogenèse neuronale est contrôlée par des facteurs multiples et par des interactions intercellulaires

La manière dont les neurones du cerveau humain, au nombre de dix à mille milliards, sont organisés ou interconnectés est un problème d'une impressionnante complexité. Non seulement, les neurones eux-mêmes prolifèrent, migrent et se différencient suivant un plan précis, mais leurs prolongements étalent aussi d'étonnantes capacités à trouver leur chemin. Les mécanismes cellulaires et moléculaires qui contrôlent ces processus sont devenus l'objet d'un intense intérêt scientifique. Du fait que l'architecture du cortex cérébelleux est extrêmement régulière et bien comprise, le cervelet est l'organe de choix dans les recherches sur la différenciation neuronale. Des études réalisées sur une série de souris appartenant à une race présentant une ataxie cérébelleuse spécifique sont décrites dans la section des applications cliniques du présent chapitre.

La recherche a également été concentrée sur les mécanismes par lesquels une famille de protéines, appelées **neurotrophines** contrôlent la survie, la différenciation et les fonctions synaptiques de différents types de neurones. Cette famille comprend le **nerve growth factor** (NGF), le **brain-derived neurotrophic factor** (BDNF ; mentionné dans le chapitre 4 à propos de la migration de la crête neurale), la **neurotrophine-3** (NT-3) et la **neurotrophine-4/5** (NT-4/5). Les neurotrophines, libérées par les neurones cibles, assurent la survie de petites sous-populations de neurones. Elles contrôlent également la différenciation de ceux-ci et assurent la morphologie des neurites. Ces activités résultent d'interactions spécifiques avec une famille de récepteurs cellulaires de surface à forte affinité, appelés trkA,trkB et trkC, ainsi qu'un récepteur à faible affinité, le p75. Les différentes combinaisons de neurotrophines et de leurs récepteurs déterminent des réponses diverses mais spécifiques et constituent des régulateurs centraux de la structure et de la fonction du système nerveux au cours de son développement et de la vie adulte. Établir comment ces protéines fonctionnent pourrait conduire à la compréhension non seulement des défauts congénitaux dans l'histogenèse du système nerveux mais également des processus involutifs qui surviennent avec l'âge. En outre, les neurotrophines et les agents qui influencent la fonction de leurs récepteurs ont été analysés en vue d'établir leur valeur thérapeutique dans les traumatismes du SNC et dans les maladies dégénératives de celui-ci.

D'autres facteurs de croissance mentionnés dans les chapitres précédents ont également une influence

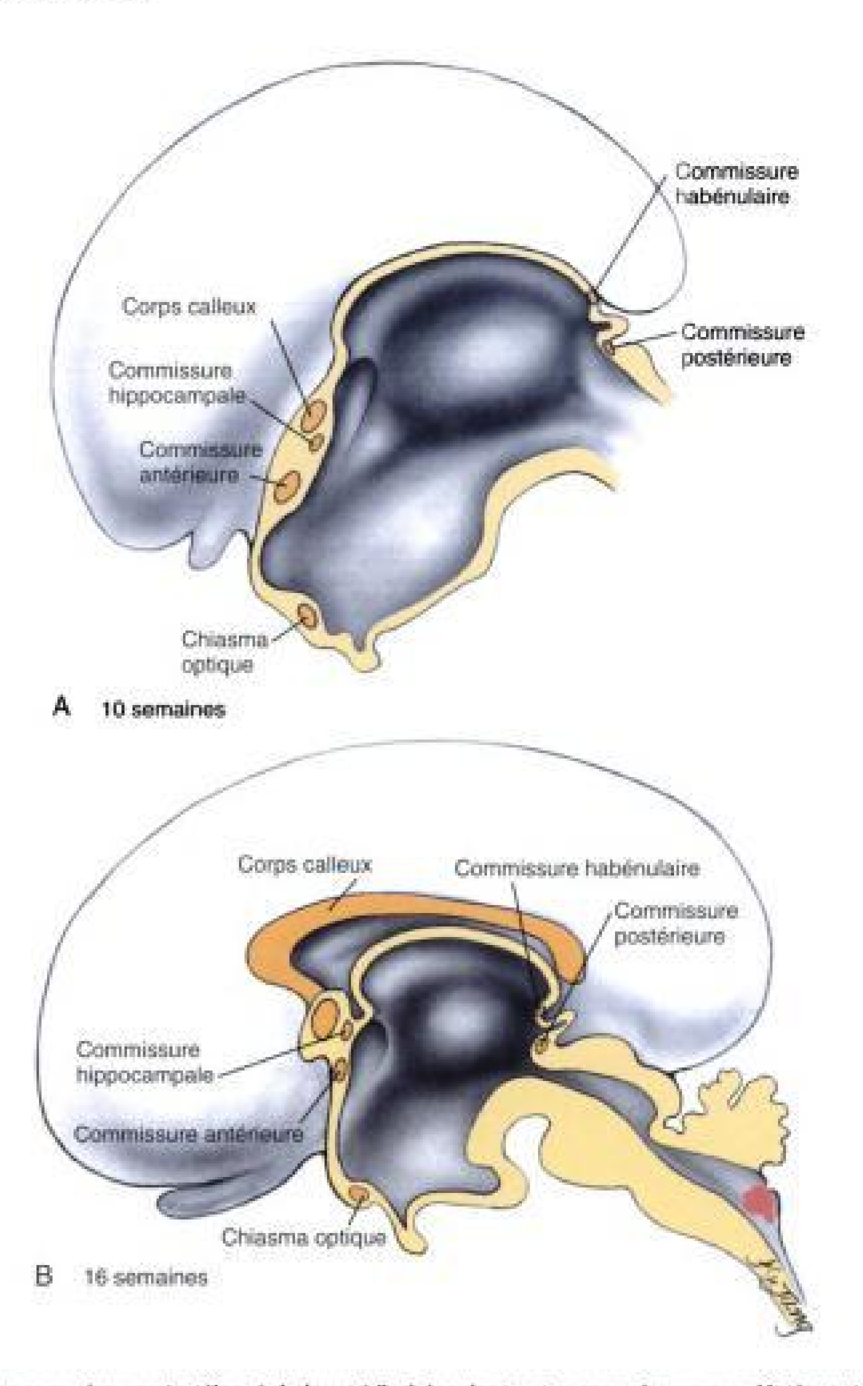
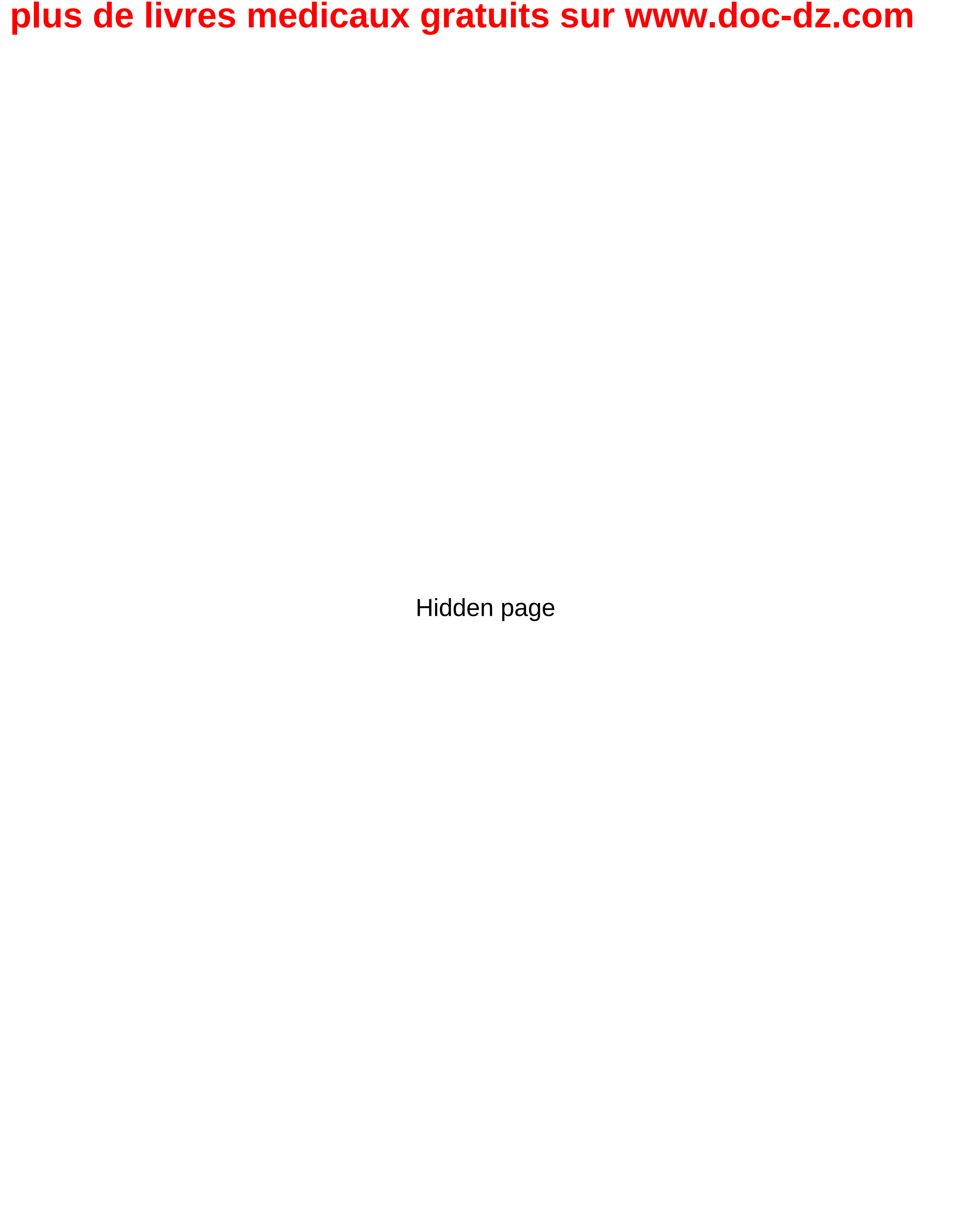
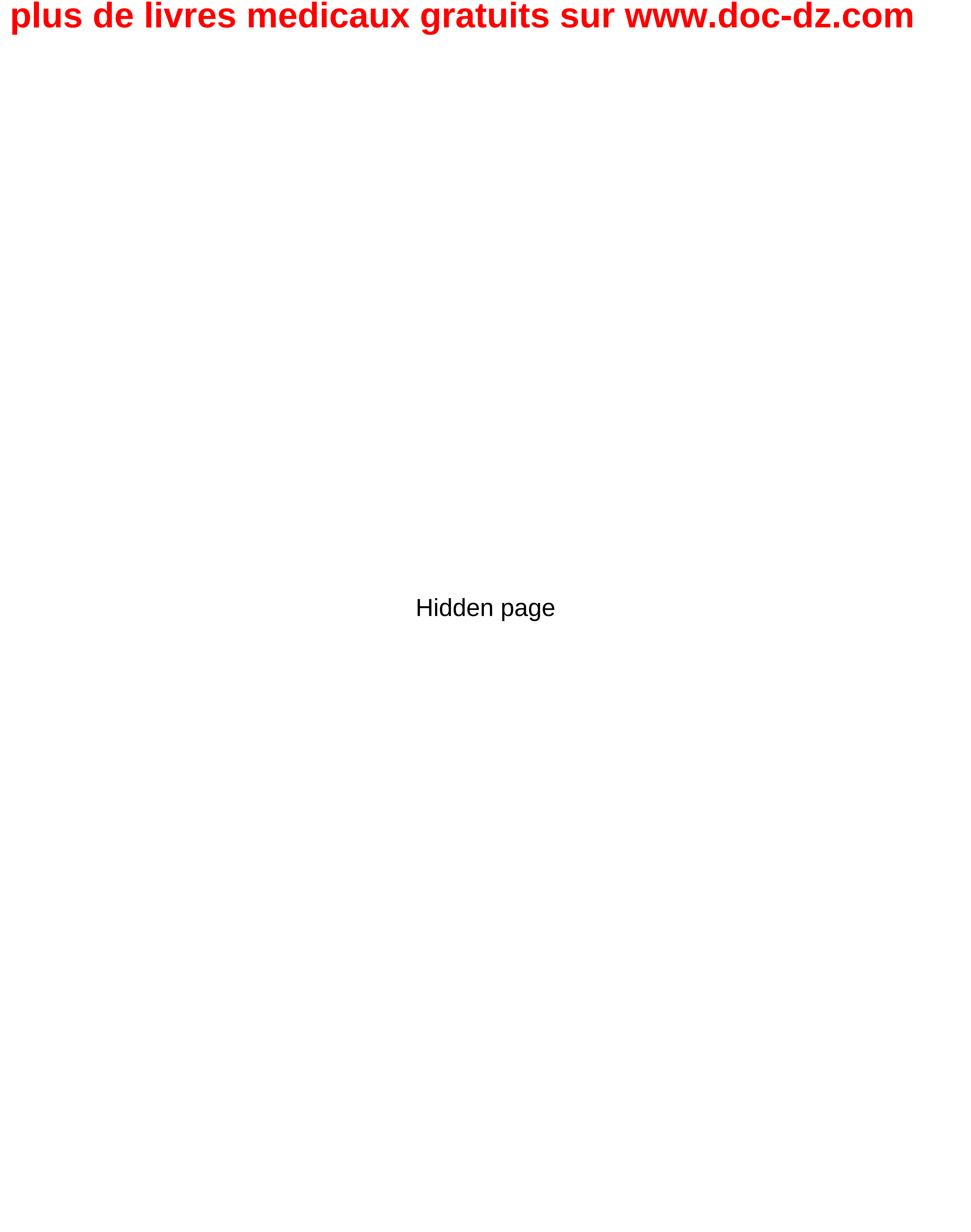


Fig. 13.18 Formation des commissures. Le télencéphale est à l'origine des tractus commissuraux qui intègrent les activités des hémisphères cérébraux droit et gauche. Ces tractus comprennent la commissure antérieure et l'hippocampale ainsi que le corps calleux. Les petites commissures, postérieure et habénulaire, proviennent de l'épithalamus.

sur la croissance neuronale, leur différenciation et leur survie. Par exemple, le facteur de croissance de l'épiderme, les membres de la famille des facteurs de croissance du fibroblaste ainsi que les insulin-like growth factors assurent également la survie neuronale et la croissance des neurites. Certains de ces effets sont réalisés directement alors que d'autres le sont indirectement, par l'intermédiaire des cellules gliales, les



Hidden page



Hidden page

dans le cervelet du mutant « weaver ». Une série d'expériences a été réalisée en mélangeant, in vitro, des astrocytes du type sauvage et « weaver » avec des neurones. Il s'est avéré que les neurones de type sauvage réagissent normalement avec les astrocytes weaver mais que les grains de cette mutation n'établissent pas de jonction avec les astrocytes de type sauvage et ne migrent pas le long des prolongements de ceux-ci. Par conséquent, la mutation « weaver » affecte, apparemment, les grains mais pas les astrocytes.

Des études à l'aide de chimères type sauvage — « staggered » — suggèrent l'existence d'un mécanisme d'appariement numérique entre les grains et les cellules de Purkinje

Dans le cervelet normal, le nombre des grains est assez précisément celui des cellules de Purkinje. Cette égalité est le résultat d'un processus de **mort cellulaire histogénétique** par lequel le grand excès de neuroblastes des grains initialement produits par la couche germinale externe est ramené à la valeur correcte. Diverses expériences indiquent que ce processus est contrôlé automatiquement par le nombre des cellules de Purkinje. Apparemment, les grains meurent à moins qu'il n'établissent le contact avec l'arbre dendritique d'une cellule de Purkinje.

Ce modèle a été testé en utilisant des chimères « staggered »- type sauvage, obtenus en assemblant des embryons « staggered » au stade de huit cellules avec des embryons de type sauvage, implantés ensuite dans l'utérus d'une mère pseudogravide. Cette technique aboutit à la naissance d'animaux avec des nombres très différents de cellules de Purkinje normales de type sauvage. Les examens ont mis en évidence une relation linéaire entre le nombre des grains et celui des cellules de Purkinje de type sauvage, confirmant ainsi l'hypothèse suivant laquelle la survie du grain dépend de la présence appropriée de cibles que sont les cellules de Purkinje.

L'hybridation in situ et le ciblage des gènes impliquent la famille *Wnt* dans le développement du cervelet

Un **proto-oncogène** est un gène normal qui peut devenir un *oncogène*, facilitant l'apparition d'une tumeur s'il mute ou si son expression est perturbée. L'intérêt clinique de ces gènes est évident. En outre, il est établi que de nombreux proto-oncogènes sont d'importants régulateurs de la prolifération cellulaire et de la différenciation. En recourant à la technique d'hybridation in situ, il a pu être montré que le proto-ocongène *Wnt-1* (*int-1*) est exprimé dans le développement du système nerveux central. Dans la plaque neurale, l'ARN messager de ce gène est localisé de manière prépondérante au niveau des mésencéphale et métencéphale présomptifs. Plus tard dans le développement, l'expression de ce gène s'étend caudalement pour inclure le myélencéphale et la moelle épinière. Il est également exprimé, à un degré moindre, dans les spermatides de souris adultes. De manière intéressante, les souris homozygotes pour la mutation récessive « swaying » (*sw*) se sont avérées porteuses d'une délétion d'une seule paire de bases dans le locus *Wnt-1*. Ces souris présentent aussi des malformations du cervelet antérieur et sont caractérisées par de l'ataxie et de l'hypertonie (extrême tension des muscles).

Pour analyser le rôle de ce gène, des mutants dans lesquels il n'est pas fonctionnel ont été préparés en recourant à la technique du ciblage. Les embryons homozygotes pour cet « allèle nul », non fonctionnel, meurent habituellement in utero ou peu après la naissance et ceux qui survivent présentent une ataxie sévère. L'examen des animaux morts in utero ou peu après la naissance montre que le mésencéphale et le cervelet sont totalement absents. Un animal qui a survécu jusqu'à l'âge adulte possédait la partie caudale du cervelet, suggérant que des différences dans la pénétrance de l'allèle nul peut être contrôlée par un gradient crânio-caudal (voir la section des principes expérimentaux des Ch. 11 et 12).

Des anomalies significatives du mésencéphale ou du cervelet apparaissent chez des souris transgéniques homozygotes avec une délétion ciblée respective du gène homéobox engrailed-1 ou engrailed-2, fournissant l'évidence d'une interaction fonctionnelle entre »engrailed » et *Wnt*. Dans d'autres études, toutefois, l'expression de *Wnt-3* ne semble pas affectée par la délétion ciblée du gène homéobox engrailed-2. Les ataxies cérébelleuses présentées dans différentes souches de souris et décrites dans cette section ressemblent à certaines ataxies de l'homme quoique des comparaisons directes ne soient pas couramment justifiées. Cependant, il n'est pas douteux que des recherches sur de tels mutants aboutiront à des progrès au sujet de la prolifération neuronale, de la voie de migration et de la synaptogenèse dans le cervelet humain.

Principes expérimentaux

Ciblage spatial des axones rétiniens dans les corps géniculés latéraux

Les neurones ganglionnaires de la rétine forment une carte précise du champ visuel lorsqu'ils font synapse dans les corps géniculés latéraux

Comme indiqué dans le présent chapitre et dans le chapitre 12, les cellules ganglionnaires de la rétine (les seconds neurones sensoriels de la voie visuelle) émettent des axones qui se développent vers l'arrière, à travers les nerfs optiques, pour faire synapse dans les corps géniculés latéraux (Fig. 13.19). Au niveau du chiasma optique, la moitié des axones de chaque rétine subit une décussation (se rendent du côté opposé) pour rejoindre la bandelette optique hétérolatérale et gagner le corps géniculé latéral. Plus précisément, ce sont les fibres issues de la moitié *nasale* de chaque rétine qui croisent la ligne médiane alors que les axones provenant de la moitié temporale (latérale) ne le font pas (Fig. 13.20).

Dans le corps géniculé latéral mature, les neurones cibles sont disposés de manière telle qu'ils forment une carte qui reproduit, un par un, l'arrangement spatial des seconds neurones de la rétine. Chaque axone rétinien se rend à l'endroit correct du corps géniculé pour y faire synapse avec le neurone approprié, reproduisant précisément, dans les corps géniculés, l'information spatiale provenant des rétines. Le même phénomène est réalisé par les axones des neurones des corps géniculés latéraux (troisièmes neurones de la voie visuelle) qui grandissent vers l'arrière pour établir une carte dans le **cortex visuel primaire**, au niveau du lobe occipital du cortex cérébral. Grâce à ces cartes neuronales, une représentation précise du monde visuel est transmise au cortex qui intègre les champs visuels droit et gauche et qui interprète l'image.

Les cartes visuelles précises sont reproduites par le ciblage de populations spécifiques de neurones secondaires de la rétine dans le collicule supérieur du tectum de mammifère. Rappelez-vous la section de l'embryologie descriptive du présent chapitre, nous avons vu que le collicule supérieur, avec d'autres régions du tectum, y compris les collicules inférieurs, intègre les informations visuelle, auditive et somato-sensorielle et coordonne les réponses réflexes au mouvement, au son et aux sensations somatiques. La question de savoir comment ces cartes se réalisent est non seulement d'un intérêt en soi mais aussi parce que des arrangements similaires sont courants dans le SNC. De nombreuses approches expérimentales ont commencé à jeter quelque lumière sur le puzzle intriqué par lequel les cartes des champs visuels sont formées. La plupart de ces études ont été réalisées sur les axones rétiniens des mammifères ou des amphibiens, comme *Xenopus* (Chez les amphibiens, les poissons, les reptiles et les oiseaux, les axones rétiniens croisent directement vers le toit du mésencéphale). Fondamentalement, la carte du champ visuel se met en place en deux étapes. Tout d'abord, un certain nombre de pionniers guident les axones rétiniens en croissance vers l'endroit correct du corps géniculé latéral où ils font synapse pour réaliser une carte grossière. Ces synapses initiales, établies un peu au hasard, sont ensuite modifiées par élagage et, probablement, reconnectées secondairement pour réaliser une carte très « syntonisée ». Les pionniers qui contrôlent cette réorganisation peuvent être différents des premiers.

Les cônes de croissance des cellules ganglionnaires de la rétine répondent à des pionniers qui leur indiquent quel chemin suivre et où tourner

Comme décrit dans le chapitre 5, le **cône de croissance**, à l'extrémité de l'axone, est la structure responsable de l'activité de pionnier (Fig. 13.21). La pre-

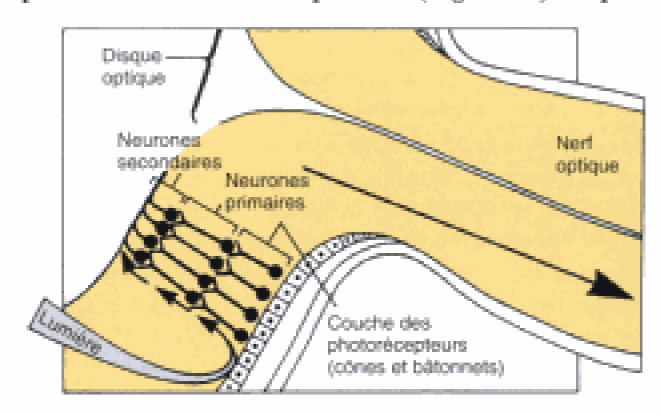


Fig. 13.19 Organisation des neurones dans la rétine et dans le nerf optique. Les cellules photoréceptrices, les cônes et les bâtonnets, constituent la couche la plus profonde de la partie optique de la rétine (la couche la plus éloignée de l'humeur vitrée). L'information issue des cônes et des bâtonnets est recueillie par la couche des premiers neurones visuels, courts, qui font synapse, dans la rétine, avec les neurones secondaires de la vision. Les axones de ceux-ci traversent la rétine pour cheminer, dans le nerf optique, jusqu'au cerveau.

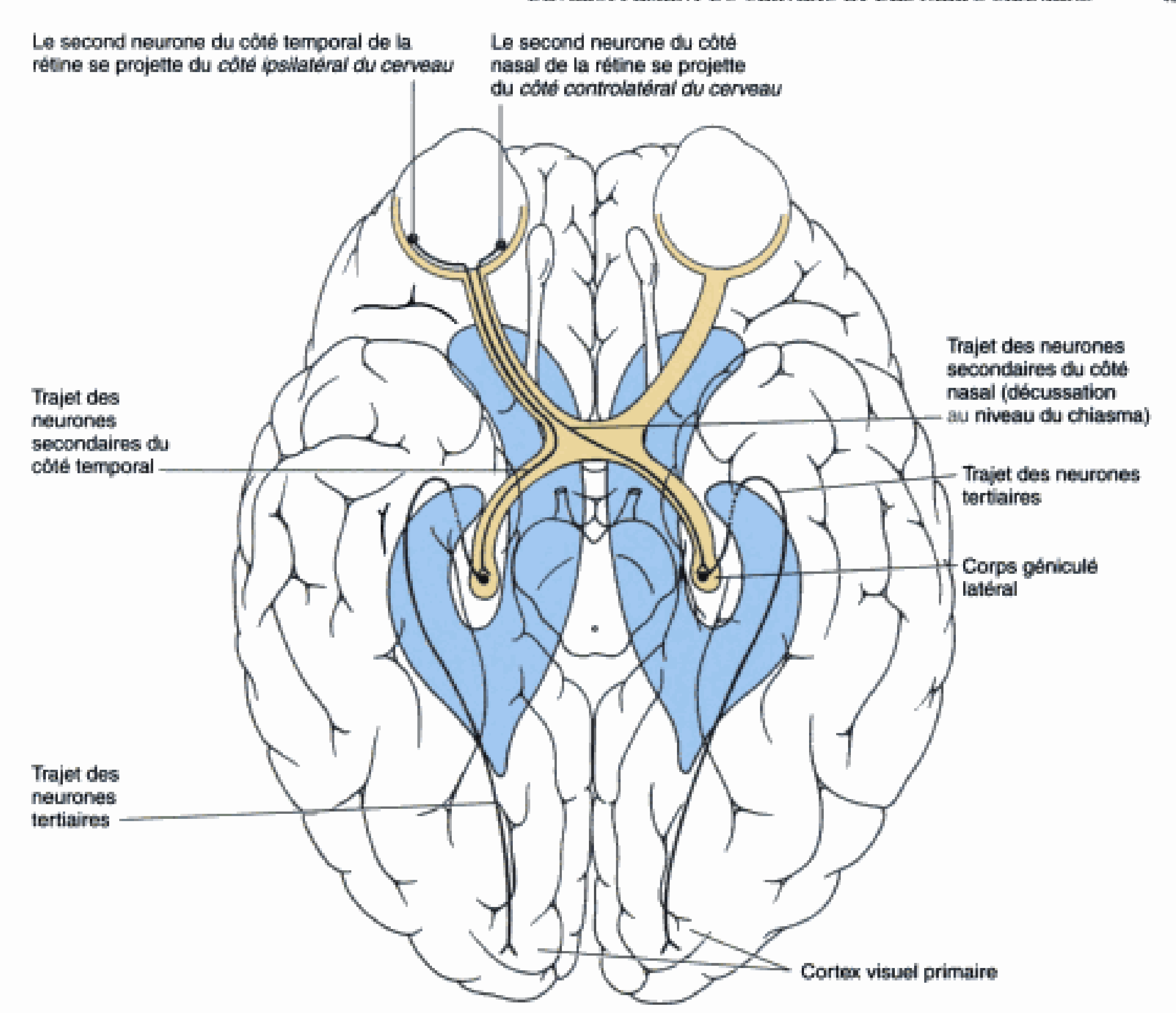
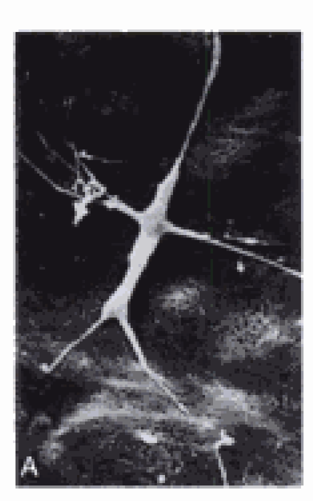


Fig. 13.20 Trajet des influx visuels à partir de la rétine. Les seconds neurones de la voie visuelle subissent une décussation partielle au niveau du chiasma optique, de sorte que chaque cortex visuel reçoit l'information du champ visuel controlatéral. Comme indiqué, les axones de la moitié nasale de chaque rétine passent dans le chiasma pour entrer dans la bandelette optique du côté opposé alors que les axones de la moitié temporale de chaque rétine passent par la bandelette ipsilatérale. Ces seconds axones font synapse, dans le corps géniculé latéral, avec les troisièmes neurones de la voie visuelle lesquels se projettent sur le cortex visuel du lobe occipital. Les synapses, dans les corps géniculés latéraux et dans le cortex visuel, sont arrangés précisément de manière à former une carte spatiale du champ visuel.

mière mission des cônes de croissance des cellules ganglionnaires de la rétine, après avoir traversé la couche des fibres qui bordent celle-ci, est de grandir vers l'endroit du disque optique puis de tourner à angle aigu pour pénétrer dans le pédicule optique (voir Fig. 13.19). La croissance des axones des cellules ganglionnaires de la rétine et la guidance des cônes de croissance vers le disque optique semblent requérir des interactions avec les terminaisons des cellules gliales radiaires, dans la couche interne de la rétine optique, avec les cellules d'adhérence ainsi qu'avec les molécules de la matrice extracellulaire. En effet, de nombreux facteurs associés au substrat paraissent jouer un rôle dans l'activité et le rapport des cônes de croissance des cellules ganglionnaires de la rétine, notamment la **laminine, L1,** l'**axonine-1** et **N-CAM.** En outre, la survie, dans la rétine, de ces cellules peut être supportée par des **facteurs trophiques**, en ce



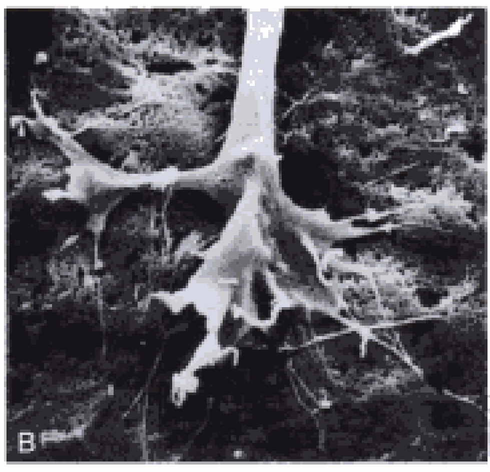


Fig. 13.21 Comparaison entre un cône de croissance à morphologie relativement simple (*A*) avec un autre (*B*) à l'aspect plus complexe, présentant de nombreux filopodes et lamellipodes. (De Roberts A, Taylor JSH. 1983. A study of the growth cones of developing embryonic sensory neurites. J Embryol Exp Morphol 75 : 31.)

compris celui qui est produit par les cellules épithéliales pigmentaires. D'autres facteurs nécessaires à la survie des cellules ganglionnaires de la rétine sont le BDNF et la neurotrophine 4/5.

La croissance directionnelle des cônes de croissance vers le disque optique est probablement déterminée par leur répulsion pour d'autres régions inappropriées, comme la couche externe de la rétine optique. Plusieurs facteurs de répulsion ont été décrits ; ils provoquent « l'effondrement » du cône de croissance, avec perte ou ralentissement de son activité locomotrice. Un tel facteur, une protéine appelée **RAGS** (*r*epulsive *a*xon *g*uidance *s*ignal), présente une homologie significative avec les ligands des récepteurs à la tyrosine kinase. En outre, différentes molécules de la matrice extracellulaire, comme la **ténascine**, se sont également avérées capables de ralentir le développement des cônes de croissance des cellules ganglionnaires de la rétine (voir plus loin). Chaque fois que le cône de croissance a atteint un endroit de « prise de décision », comme le disque optique, sa morphologie change, de cône simplement allongé, il devient activement une structure pléomorphe qui émet de nombreux prolongements appelés filopodes (du latin *filum* = fil, et du grec *pous* = pied) et lamellipodes (du latin *lamella* = plaque, feuille, et du grec *pous* = pied) (voir Fig. 13.21*B*). Les filopodes ont été spécialement impliqués dans la compréhension et dans la transformation des signaux qui guident les cônes de croissance vers leur cible. Par exemple, des expériences in vitro ont montré que des cônes de croissance de neurones spinaux de *Xenopus* grandissent dans la direction de la plus forte concentration en glutamate. Cependant, avant de changer de direction, ils émettent davantage de filopodes du côté en regard de la plus forte concentration en glutamate. Par conséquent, la complexité morphologique des cônes de croissance aux endroits critiques reflète la réponse de ceux-ci à différents signaux qui déterminent leur comportement. Ceux des cellules ganglionnaires de la rétine redeviennent effilés une fois qu'ils ont pénétré dans le pédicule optique mais, sont à nouveau complexes en arrivant au chiasma optique (où ils doivent décider s'ils passent du côté opposé ou non) et, derechef, en atteignant le thalamus.

Des expériences avec des embryons de *Xenopus* indiquent que c'est le cône de croissance lui-même qui sent et répond au signal et non le corps neuronal. Si un oeil est enlevé d'un embryon de *Xenopus* après que les axones rétiniens ont commencé à croître, les cônes de croissance continuent à prendre les décisions correctes même si leur corps cellulaire a disparu.

Des facteurs locaux aussi bien que des molécules diffusantes semblent guider les cônes de croissance

Des expériences réalisées chez la **souris mutante avec retard oculaire néonatal** fournissent une évidence par inférence que les cibles des axones rétiniens dans le SNC peuvent émettre des signaux qui attirent les cônes de croissance à partir de sites ectopiques. Lorsque des rétines embryonnaires sont implantées dans la partie ventro-latérale du tronc cérébral ou le long du trajet de la capsule interne (avant l'innervation des corps géniculés latéraux par les rétines endogènes), les axones émis par la rétine ectopique innervent les corps géniculés latéraux ainsi que d'autres noyaux optiques, croisant même la ligne médiane pour innerver des cibles hétérolatérales. La protéine en rapport avec la laminine, la **nétrine-1**, semble jouer le rôle de **facteur neurotrope** dans le guidage des cônes de croissance des axones rétiniens vers leurs cibles dans le tectum optique. Des observations immunocytochimiques montrent que l'expression de la **néogénine**, un


plus de livres medicaux gratuits sur www.doc-dz.com
Hidden page

Enfin, le ciblage effectif des cônes de croissance des cellules ganglionnaires de la rétine nécessitent l'expression d'un « **signal stop** », dans les corps géniculés latéraux et dans les collicules supérieurs. De nombreux signaux possibles ont été décrits, notamment des membres de la **famille des collapsines/sémaphorines, RAGS** (voir plus haut) ainsi qu'une sérine protéinase appelée **ERASE.** Des études d'immunocytochimie et d'hybridation in situ ont montré que la volumineuse glycoprotéine de la matrice extracellulaire, la **ténascine**, peut également jouer un rôle inhibiteur dans la migration des cônes de croissance au niveau de leurs cibles appropriées. Par exemple, il apparaît que la ténascine est abondante dans le tectum de la souris et qu'elle est faiblement exprimée dans la rétine, le nerf optique et les tractus optiques et qu'elle est produite par les cellules gliales radiaires tout au long du développement embryonnaire. Il a été suggéré que la ténascine ralentit la migration des cônes de croissance de la rétine lorsqu'ils approchent de leur cible, ce qui faciliterait le développement d'arborisations et la stabilisation des synapses.

Des facteurs autres que les signaux environnementaux peuvent jouer un rôle dans le ciblage des axones rétiniens

De nombreuses observations indiquent que le ciblage des axones rétiniens dans les corps géniculés latéraux et le développement subséquent de connexions synaptiques ne peuvent s'expliquer sur la seule base de signaux environnementaux locaux et solubles. Par

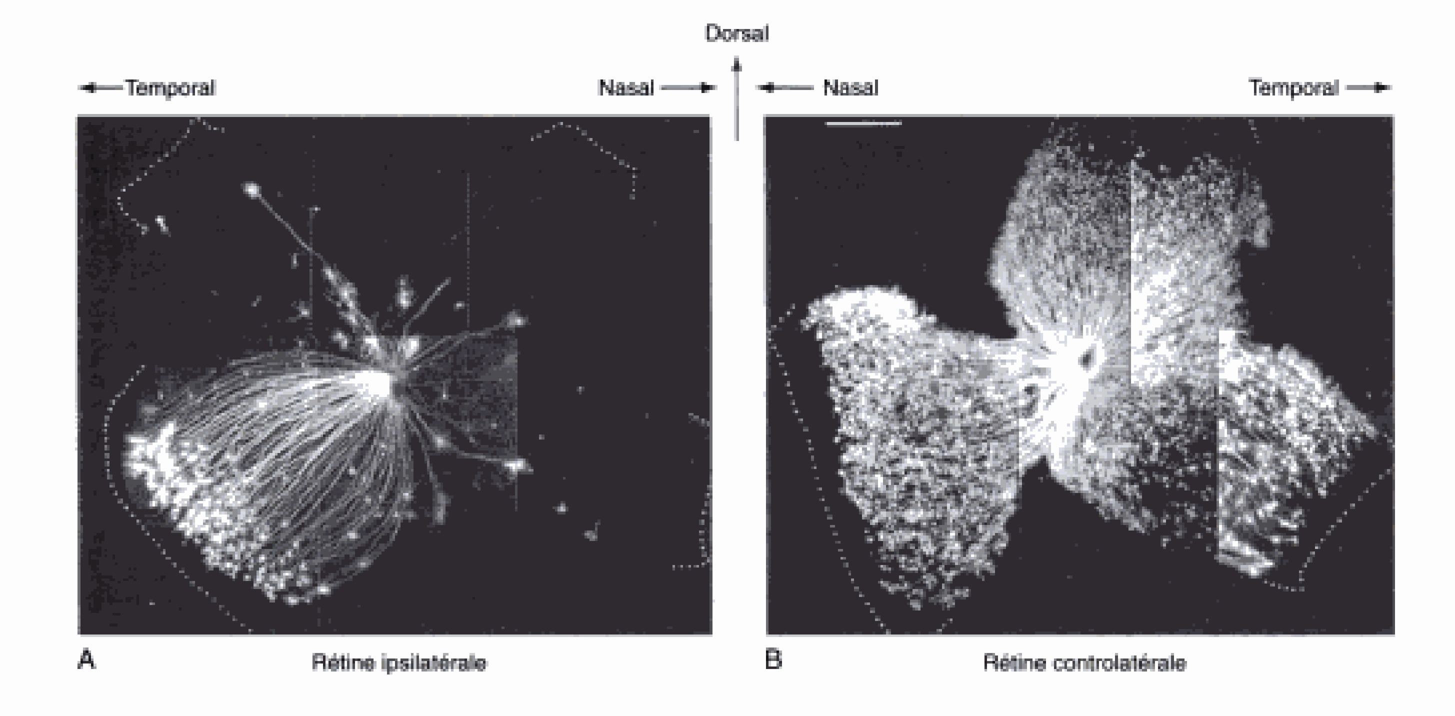


Fig. 13.22 Une technique de « calque du faisceau » est utilisée pour montrer la projection des neurones secondaires de la rétine en un point particulier de la bandelette optique. L'emploi de colorants pour analyser l'arrangement des axones projetés à distance par des neurones est une technique éprouvée en neurobiologie. Dans cet exemple, un cristal de carbocyanine a été inséré dans la bandelette optique d'un embryon de souris à 16,5 jours, en un point caudal au chiasma optique. Après que le colorant a eu le temps de diffuser le long des axones, les rétines ipsilatérale *A*, et controlatérale *B*, sont aplaties sur un porte-objet et examinées en microscopie de fluorescence pour déterminer quels axones ont été remplis par le colorant. Il peut être supposé que les axones remplis de colorants sont ceux qui se projettent à l'endroit où le cristal a été déposé dans la bandelette optique. Dans la rétine ipsilatérale *A*, les neurones secondaires, principalement localisés dans le quadrant ventro-temporal, se projettent à l'endroit du cristal alors que dans la rétine controlatérale *B*, les neurones de toutes les régions se projettent en cet endroit. Cette distribution est caractéristique de la rétine adulte. Les fibres des rétines ipsilatérale et controlatérale sont mélangées à l'endroit où le cristal a été déposé. (De Colello RJ, Guillery RW. 1990. The early development of retinal ganglion cells with uncrossed axons in the mouse : retinal position and axonal course. Development 108 :515.)

exemple, le signal qui induit la décussation des fibres de la moitié nasale au niveau du chiasma optique semble, apparemment, impliquer davantage que leur position dans le nerf optique et, partant, davantage que leur réponse à des signaux moléculaires ambiants. Des expériences dans lesquelles des fibres nerveuses arrivant au chiasma optique ont été remplies avec des colorants fluorescents ont indiqué que beaucoup de ces fibres destinées à croiser la ligne médiane sont mélangées à des fibres de la moitié latérale de la rétine et qui ne sont pas appelées à participer à la décussation (Fig. 13.22).

Certains travaux indiquent qu'une réaction, sous la forme d'un influx nerveux émanant de la rétine, est importante pour le réglage de la carte visuelle. Cependant, une expérience ingénieuse a été réalisée pour montrer que cette réaction neurale n'est, apparemment, pas présente dans tous les systèmes. Dans cette expérience, un oeil de l'embryon de salamandre axolotl a été transplanté chez un mutant « eyeless » avant que les axones rétiniens aient commencé à croître. Cette chimère axolotl a alors été greffée dans le flanc d'un triton California, de manière à ce que ces animaux partagent la même circulation sanguine. Les tritons California produisent une toxine, appelée **tétrodotoxine**, contre laquelle le triton est immunisé mais qui bloque toute activité neurale dans le jumeau axolotl « siamois ». Malgré l'absence de toute activité neurale, les axones rétiniens de l'axolotl ont grandi vers leurs cibles normales dans le cerveau. Cependant, un affinage de la carte visuelle dépend autant de la rétraction des axones des cibles inadéquates que de leur croissance vers la cible appropriée (voir plus loin). Il a été démontré, dans les systèmes de plusieurs vertébrés et invertébrés, que le schéma final des connexions synaptiques dépend de la fréquence et de la durée de l'activité d'impulsion. En effet, lorsque l'activité électrique est inhibée, dans le système visuel des mammifères, les axones ne se rétractent pas des cibles inadéquates. En outre, la culture de neurones a également permis de montrer que la rétraction des neurites est fonction de la densité des canaux à calcium au potentiel activé, après stimulation.

Il y a des preuves selon lesquelles, à la fois, le moment de la croissance axonale et la prédétermination de la position des axones rétiniens influencent le ciblage des axones bien que l'altération expérimentale de chacun de ces facteurs ne détruit pas complètement le ciblage normal. Certains travaux suggèrent que des interactions compétitives entre les axones peuvent jouer un rôle mais d'autres semblent indiquer le contraire. Dans tous les cas, il est clair que le processus de croissance des axones rétiniens est complexe et qu'il implique probablement plusieurs mécanismes de contrôle redondants et qui se chevauchent.

Il est, en tout cas, évident que le système visuel est profondément modifié par des processus comme la mort neuronale et le réarrangement des axones peu après leur formation. Rappelez-vous les effets de l'activité d'impulsion sur la rétraction des neurites. Ce type de contrôle est appelé **régulation développementale**. Comme dans d'autres régions du système nerveux, il y a beaucoup plus de neurones produits que ceux qui sont appelés à survivre. Il a été estimé, par exemple, que trois à quatre millions de cellules ganglionnaires se forment dans la rétine humaine mais qu'il n'y a pas plus d'un million à persister à l'âge adulte. Beaucoup de connexions synaptiques établies à l'origine sont éliminées par un processus d'élagage qui participe à la définition de la carte visuelle au niveau du corps géniculé et du collicule supérieur.

LECTURES CONSEILLÉES

Embryologie descriptive

Bossy J. 1980. Development of olfactory and related structures in staged human embryos. Anat Embryol 161 : 225

Brunjes PC, Frazier LL. 1986. Maturation and plasticity in the olfactory system of vertebrates. Brain Res Rev 11 : 1

Couly G, Le Douarin NM. 1988. The fate map of the cephalic neural primordium at the presomitic to the 3-somite stage in the avian embryo. Development 103 (suppl) : 101

D'Amico-Martel A. 1982. Temporal patterns of neurogenesis in avian cranial sensory and autonomic ganglia. Am J Anat 163 : 351

D'Amico-Martel A. 1983. Contributions of placodal and neural crest cells to avian cranial peripheral ganglia. Am J Anat 166 : 445

Davies AM. 1990. NGF synthesis and NGF receptor expression in the embryonic mouse trigeminal system. J Physiol 84 : 100

Davies AM, Lumsden A. 1990. Ontogeny of the somatosensory system : origins and early development of primary sensory neurons. Annu Rev Neurosci 13 :61

Didier YR, Gilbert W. 1990. Pioneer neurons in the mouse

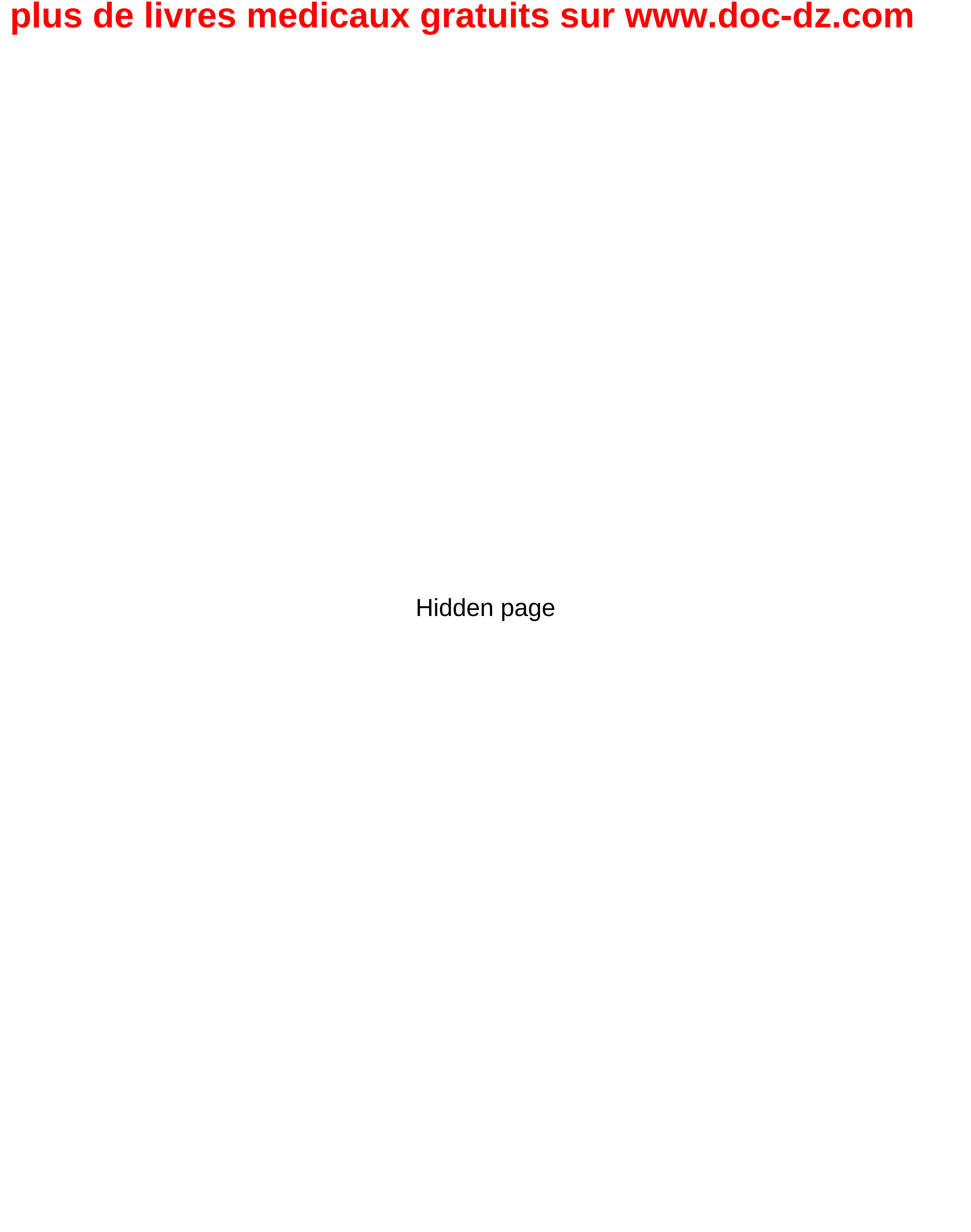
Hidden page



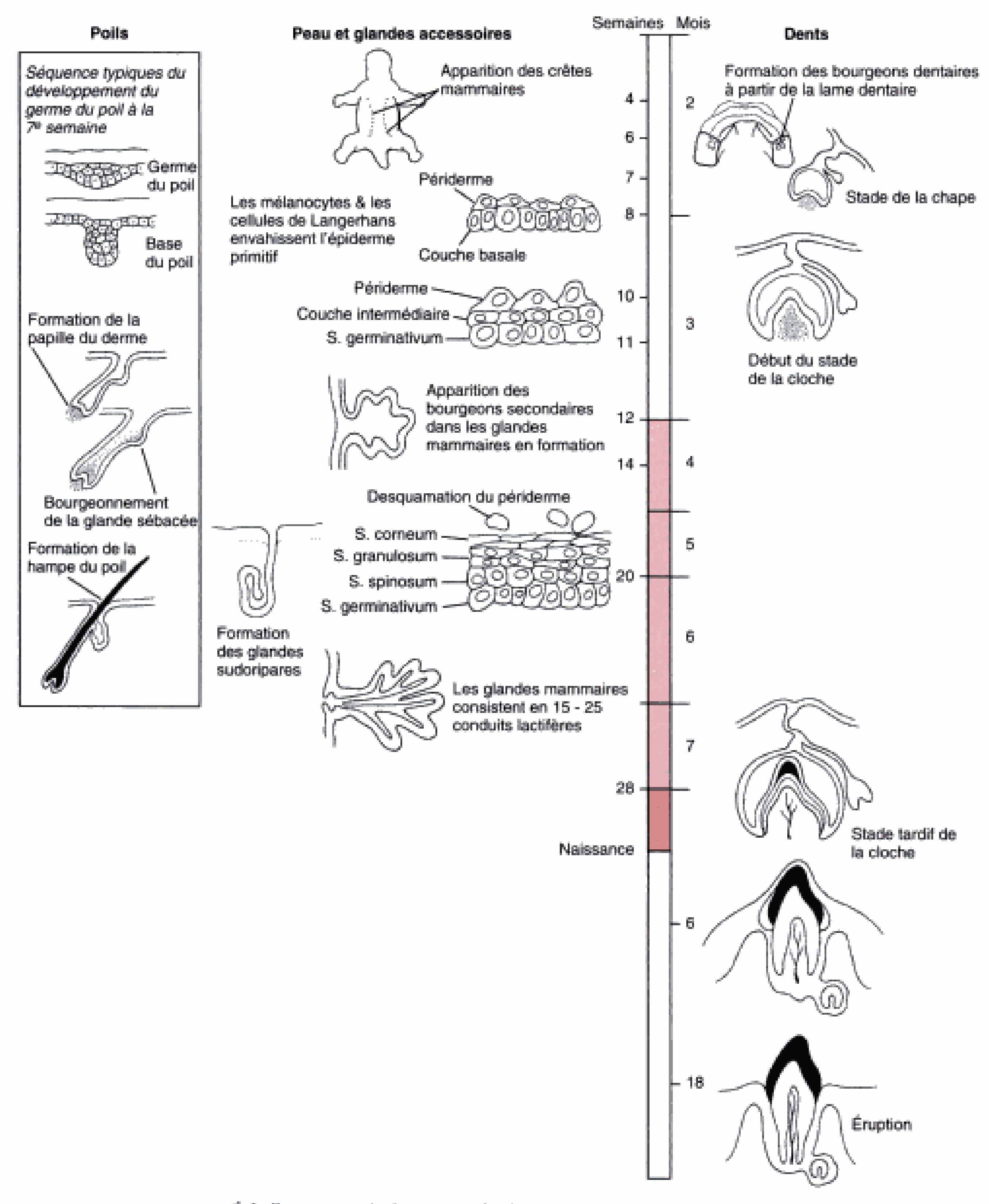
Hidden page

rons show preferential outgrowth in vitro on L1 but not N-CAM. J Neurobiol 25 : 472
Harris WH. 1984. Axonal pathfinding in the absence of normal pathways and impulse activity. J Neurosci 4 : 1153
Harris WA. 1986. Homing behavior of axons in the embryonic vertebrate brain. Nature 320 : 266
Harris WA. 1989. Local positional cues in the neuroepithelium guide retinal axons in embryonic *Xenopus* brain. Nature 339 : 218
Harris WA, Holt CE. 1990. Early events in the embryogenesis of the vertebrate visual system. Annu Rev Neurosci 13 : 155
Harris WA, Holt C, Bonhoeffer F. 1987. Retinal axons with and without their somata, growing to and arborizing in the tectum of *Xenopus* embryos : a time-lapse video study of single fibers in vivo. Development 101 : 123
Heidemann SR, Buxbaum RE. 1991. Growth cone motility (review). Curr Opin Neurobiol 1 : 339
Johnson JK, Casagrande VA. 1993. Prenatal development of axon outgrowth and connectivity in the ferret visual system. Vis Neurosci 10 : 117
Kater SB, Rehder V. 1995. The sensory-motor role of growth cone filopodia (review). Curr Opin J Neurobiol 5 : 68
Kater SB, Shibata A. 1994. The unique and shared properties of neuronal growth cones that enable navigation and specific pathfinding (review). J Physiol 88 : 155
Kolodkin AL, Matthes DJ, Goodman CS. 1993. The semaphorin genes encode a family of transmembrane and secreted growth cone guidance molecules. Cell 75 : 1389
Lin CH, Forscher P. 1993. Cytoskeletal remodeling during growth cone-target interactions. J Cell Biol 121 : 1369
Lund RD, Hankin MH. 1995. Pathfinding by retinal ganglion cell axons : transplantation studies in genetically and surgically blind mice. J Comp Neurol 356 : 481
Marcus RC, Blazeski R, Godement P, Mason CA. 1995. Retinal axon divergence in the optic chiasm : uncrossed axons diverge from crossed axons within a midline glial specialization. J Neurosci 14 : 3716
Neely MD, Nicholls JG. 1995. Electrical activity, growth cone motility and the cytoskeleton. J Exp Biol 198 : 1433
O'Leary DDM, Fawcett JW, Cowan WM. 1986. Topographic targeting errors in the retinocollicular projection and their elimination by selective ganglion cell death. J Neurosci 6 : 3692
O'Leary DD, Heffner CD, Kutka L, et al. 1991. A target-derived chemoattractant controls the development of corticopontine projection by novel mechanism of axon targeting. Development (suppl) : 2 : 123
O'Rahilly R. 1983. The timing and sequence of events in the development of the human eye and ear during the embryonic period proper. Anat Embryol 168 : 87
O'Rourke NA, Fraser SE. 1990. Dynamic changes in optic fiber terminal arbors lead to retinotopic map formation : an in vivo confocal microscopic study. Neuron 5 : 159
Pallas SL, Roe AW, Sur M. 1990. Visual projections induced into the auditory pathway of ferrets. I. Novel imputs to primary auditory cortex (AI) from the LP/pulvinar complex and the topography of the MGN-AI projection. J Comp Neurol 298 : 50
Panni MK, Atkinson J, Lund RD. 1994. Evidence for trophic role of brain-derived nurotrophic factor in transplanted embryonic retinae. Brain Res Dev 81 : 325
Perez RG, Halfter W. 1994. Tenascin protein and mRNA in the avian visual system : distribution and potential contribution to retinotectal development (review). Perspect Dev Biol 2 : 75
Provis JM, Pendfold PL. 1988. Cell death and the elimination of retinal axons during development. Prog Neurobiol 3 : 331
Puschel AW, Adams RH, Betz H. 1995. Murine semaphorin D/collapsin is a member of a diverse gene family and creates domains inhibitory for axonal extension. Neuron 14 : 941
Rader C, Stoeckli ET, Ziegler U, et al. 1993. Cell-cell adhesion by homophilic interaction of the neuronal recognition molecule axonin-1. Eur J Biochem 214 : 133
Rakic P. 1981. Development of visual centers in the primate brain depends on binocular competition before birth. Science 214 : 928
Rakic P, Riley KP. 1983. Regulation of axon number in primate optic nerve by prenatal binocular competition. Nature 305 : 135
Ramoa AS, Campbell G, Shatz C. 1989. Retinal ganglion B (beta) cells project transiently to the superior colliculus during development. Proc Natl Acad Sci USA 86 : 2061
Roberts CW, Sonder AM, Lumsden A, Korsmeyer SJ. 1995. Development expression of *Hox11* and specification of splenic cell fate. Am J Path 146 : 1089
Sandib M, Rao Y, Siu CH. 1994. The homophilic binding site of the neural cell adhesion molecule NCAM is directly involved in promoting neurite outgrowth from cultured neural retinal cells. J Biol Chem 269 : 14841
Shatz C. 1990. Competitive interactions between retinal ganglion cells during prenatal development. J. Neurobiol 21 :197
Shatz CJ, Sretavan DW. 1986. Interactions between retinal ganglion cells during the development of the mammalian visual system. Annu Rev Neurosci 9 : 171
Sheffield JB, Krasnopolsky V, Dehlinger E. 1994. Inhibition of retinal growth cone activity by specific metalloproteinase inhibitors in vitro. Dev Dynam 200 : 79
Silver J, Poston M, Rutishauser U. 1987. Axon pathway boundaries in the developing brain. I. Cellular and molecular determinants that separate the optic and olfactory projections. J Neurosci 7 : 2264
Silver J, Sapiro J. 1981. Axonal guidance during develop-

ment of the optic nerve : the role of pigmented epithelia and other factors. J Comp Neurol 202 : 521
Simon DK, O'Leary DM. 1990. Limited topographic specificity in the targeting and branching of mammalian retinal axons. Dev Biol 137 : 125
Simon H, Gurthrie S, Lumsden A. 1994. Regulation of SC1/Dm-GRASP during the migration of motor neurons in the chick embryo brain stem. J Neurobiol 25 : 1129
Sperry RW. 1963. Chemoaffinity in the orderly growth of nerve fiber patterns and connections. Proc Natl Acad Sci USA 50 : 703
Sretavan DW. 1990. Specific routing of retinal ganglion cell axons at the mammalian optic chiasm during embryonic development. J Neurosci 10 : 1995
Sretavan DW, Feng L, Pure E, Reichert LF. 1994. Embryonic neurons of the developing optic chiasm express L1 qand CD44, cell surface molecules with opposing effects on retinal axon growth. Neuron 12 : 957
Sretavan DW, Reichert LF. 1993. Time-lapse video analysis of retinal ganglion cell axon pathfinding at the mammalian optic chiasm : growth cone guidance using intrinsic chiasm cues. Neuron 10 : 761
Stier H, Schlosshauer B. 1995. Axonal guidance in the chicken retina. Development 121 : 1433
Stoecki ET, Landmesser LT. 1995. Axonin-1, Nr-CAM, and Ng-CAM play different roles in the in vivo guidance of chick commissural neurons. Neuron 14 : 1165
Strittmatter SM, Igarashi M, Fishman MC. 1994. Gap-43 amino terminal peptides modulate growth cone morphology and neurite outgrowth. J Neurosci 14 : 5503
Sur M, Garraghty PE, Roe AW. 1988. Experimentally induced visual projections into auditory thalamus and cortex. Science 242 : 1437
Sur M, Pallas SL, Roe AW. 1990. Cross-modal plasticity in cortical development : differentiation and specification of sensory neocortex. Trends Neurosci 13 : 227
Vaughan L, Weber P, D'Alessandri L, et al. 1994. Tenascin-contactin/F11 interactions : a clue for a developmental role ? Perspect Dev Neurobiol 2 : 43
Walsh C, Guillery R. 1984. Fiber order in the pathways from the eye to the brain. Trends Neurosci 7 : 208
Webster MJ, Shatz C, Kliot M, Silver J. 1988. Abnormal pigmentation and unusual morphogenesis of the optic stalk may be correlated with retinal axon misguidance in embryonic siamese cats. J Comp Neurol 269 : 592
Williams RW, Rakic P. 1985. Dispersion of growing axons within the optic nerve of the embryonic monkey. Proc Natl Acad Sci USA 82 : 3906
Wizenmann A, Thies E, Klostermann S, et al. 1993. Appearence of target-specific guidance information for regenerating axons after CNS lesions. Neuron 11 : 975
Zhao X, Siu CH. 1995. Colocalization of the homophilic binding site and the neuritogenic activity of the cell adhesion molecule L1 to its second Ig-like domain. J Biol Chem 270 : 29413
Zheng JQ, Felder M, Conner JA, Poo MM. 1994. Turning of the nerve growth cones induced by neurotransmitters (see comments). Nature 368 : 140
Zheng JQ, Wan JJ, Poo MM. 1996. Essential role of filopodia in chemotactic turning of nerve growth cone induced by glutamate gradient. J Neurosci 16 : 1140



Hidden page



Échelle temps. Développement du tégument et de ses dérivés.

cules de l'épiderme. Certaines glandes bourgeonnent à partir du collet d'un follicule pileux ; d'autres s'enfoncent directement dans le derme, à partir du stratum germinativum. Les quatre types principaux de glandes épidermiques sont : les **glandes sébacées**, qui sécrètent le sébum, huileux, destiné à lubrifier la peau, les poils et les cheveux ; les **glandes apocrines**, présentes au niveau de l'aisselle, du pubis et d'autres régions spécifiques de la peau, qui élaborent des substances odoriférantes ; les **glandes sudoripares** et les **glandes mammaires**. Les ébauches des ongles naissent à la face palmaire des doigts et à la face plantaire des orteils pour migrer ensuite sur le versant dorsal. Le corps de l'ongle se développe à partir d'un stratum germinativum spécialisé, situé dans le **pli unguéal** de l'épiderme qui recouvre l'extrémité proximale de l'ébauche de l'ongle.

Le premier signe de la formation des dents correspond à l'apparition d'une crête en forme de U, la **lame dentaire**, le long du rebord des mâchoires supérieure et inférieure. Vingt excroissances se développent en profondeur, à partir de cette lame dentaire, pour se combiner à des condensations sous-jacentes du mésenchyme dérivé de la crête neurale et former les **bourgeons dentaires** des dents de lait (déciduales). Les dents secondaires, permanentes naissent de bourgeons dentaires qui émanent des bourgeons primitifs. Tôt après la constitution de ceux-ci, leur fraction mésenchymateuse développe la **papille dentaire**, en forme de mamelon, sur lequel s'incruste le tissu sus-jacent de la lame dentaire. Ce stade de la formation de la dent est appelé **stade de la chape** parce que la lame dentaire se dispose sur la papille à la manière d'une coiffe. Au cours de la dixième semaine, la lame dentaire prend la forme d'une cloche qui recouvre complètement la papille dentaire. Au cours du **stade de la cloche**, les cellules de l'épithélium interne de la lame dentaire se différencient en **adamantoblastes** qui produisent, entre elles et la papille sous-jacente, des prismes d'émail, à disposition radiaire. Les cellules les plus externes de la papille se différencient en **odontoblastes**, à l'origine de la dentine des dents, tandis que ses cellules internes fournissent la pulpe. Les nerfs et les vaisseaux sanguins arrivent à celle-ci par l'apex des racines des dents.

L'ECTODERME SUPERFICIEL EST À L'ORIGINE DE LA PLUPART DES CELLULES DE L'ÉPIDERME ET LE MÉSODERME PRODUIT LE DERME

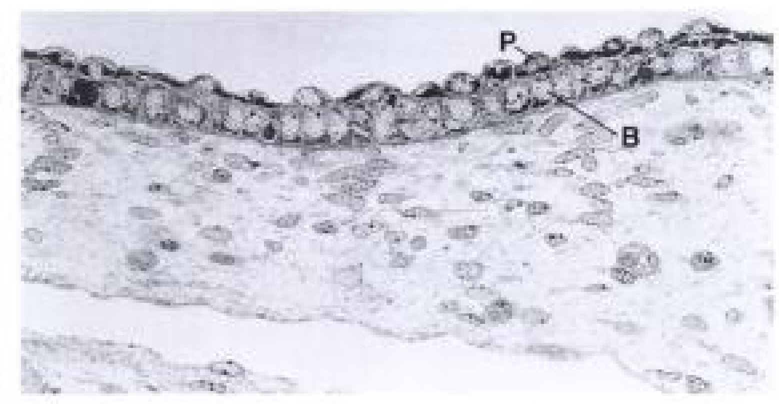
L'ectoderme produit d'abord une couche externe de périderme puis les quatre couches de l'épiderme

L'ectoderme qui recouvre l'embryon n'est constitué, à l'origine, que par une seule assise cellulaire. Juste après la neurulation, au cours de la quatrième semaine, l'ectoderme superficiel prolifère pour produire une nouvelle couche, externe, d'un épithélium pavimenteux simple, appelée **périderme** (Fig. 14.1*A*). La couche sous-jacente, de cellules prolifératives, devient ainsi la **couche basale**. Les cellules du périderme desquament progressivement, dans le liquide amniotique, pour disparaître complètement à 21 semaines ; chez certains fœtus, toutefois, le périderme peut persister jusqu'à la naissance, constituant une « coquille » ou « cocon » que le médecin enlève ou qui s'élimine spontanément au cours des premiers jours de la vie. Il s'agit des **bébés collodions**.

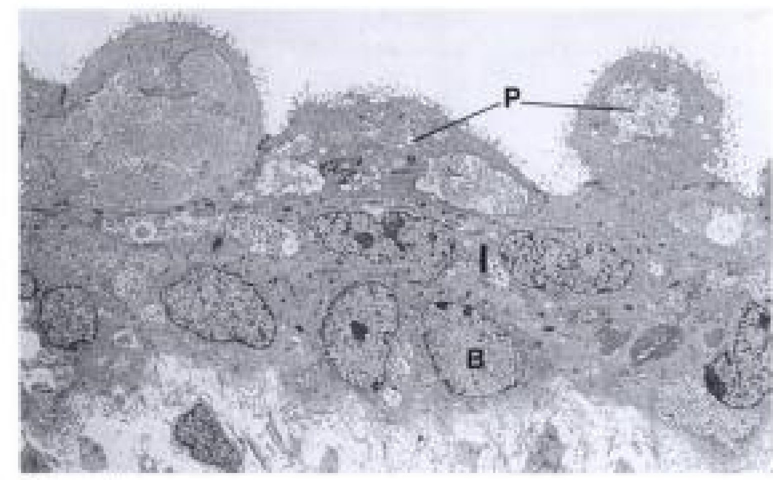
Au cours de la onzième semaine, la prolifération de la couche basale produit une nouvelle **couche intermédiaire**, juste en dessous du périderme (voir Fig. 14.1*B*). Cette assise est le précurseur des trois couches externes de l'épiderme à maturité et la couche basale, appelée maintenant **stratum germinativum**, constitue celle des cellules souches qui assureront le renouvellement de l'épiderme durant toute la vie. Les cellules de la couche intermédiaire contiennent de la **kératine**, des protéines caractéristiques de l'épiderme différencié, et sont appelées, de ce fait, **kératinocytes**.

Au début du cinquième mois, à peu près au moment où disparaît le périderme, la couche intermédiaire est remplacée par trois autres couches définitives de kératinocytes : le **stratum spinosum**, interne, le **stratum granulosum**, intermédiaire, et le **stratum corneum** ou **couche cornée**, externe (Fig. 14.2). Cette transformation, qui implique de l'**apoptose**, ou **mort cellulaire programmée**, commence à l'extrémité crâniale du fœtus et progresse en direction caudale. Les couches de l'épiderme représentent une maturation en série : les kératinocytes présomptifs sont constamment produits par le stratum germinativum ; ils se différencient en progressant vers le stratum corneum pour desquamer, enfin, à la surface de la peau.

Les cellules souches du stroma germinatif sont les seules de l'épiderme à se diviser. Elles contiennent un réseau dispersé de filaments de kératine et s'unissent par des jonctions membranaires, appelées **desmosomes**. Lorsque les cellules produites par le stratum germinativum migrent dans le stratum spinosum, où elles sont au nombre de quatre à huit en épaisseur, elles commencent également à synthétiser de grandes quantités de deux types de kératine ainsi que des **protéines d'enveloppe** qui revêtent la face interne de la membrane plasmique. La production de kératines et des protéines d'enveloppe cesse lorsque les cellules pénètrent dans le stratum granulosum mais une autre



A
8 semaines



B
11 semaines

Fig. 14.1 Différenciation de l'ectoderme en épiderme primitif. *A*, A 8 — 9 semaines, l'ectoderme superficiel a commencé à proliférer pour constituer une couche de périderme (P) et la couche proliférative est maintenant appelée couche basale (B). *B*, A 11 semaines, la couche basale (B) produit la couche intermédiaire (I) alors que la couche externe, complète mais irrégulière, est toujours apparente. (De Holbrook KA, Dale BA, Smith LT et al. 1987. Markers of adult skin expressed in the skin of the first trimester fetus. Curr Probl Dermatol 16 : 94.)

protéine, la **filagrine**, est élaborée en vue de faciliter l'association en faisceaux des filaments de kératine dans la cellule. En outre, la **transglutaminase** établit des liaisons croisées entre les protéines d'enveloppe. Enfin, des enzymes lytiques sont libérés dans la cellule, l'activité métabolique cesse et le kératinocyte différencié, aplati, finit par entrer dans le stratum corneum.

De nombreux facteurs contrôlent la production et la différenciation des cellules de l'épiderme

La « décision » qui fait qu'une cellule du stratum germinativum reste dans le groupe de celles qui se divisent ou qu'elle migre dans le stratum spinosum pour commencer sa différenciation est contrôlée par un certain nombre d'interactions parmi lesquelles plusieurs facteurs de croissance interviennent. L'epidermal growth factor, les transforming growth factor-α et ß, le keratin growth factor, le calcium, l'acide rétinoïque, le BIG, un ligand pour ECK (un membre de la famille du récepteur EPH à la tyrosine kinase) et les interleukines cytokines IL-1α et IL-6 semblent tous jouer des rôles essentiels et distincts dans l'équilibre entre la prolifération et la différenciation du stratum germinativum. Certains de ces facteurs ont été mentionnés dans les chapitres précédents en relation avec d'autres rôles qu'ils jouent dans le développement. Les facteurs transcriptionnels, qui contrôlent l'expression de gènes spécifiques, jouent également un rôle dans la régulation de la différenciation du kératinocyte.

Il n'est pas surprenant que des déséquilibres, dans ce système dynamique complexe de contrôle, puissent engendrer des troubles de la prolifération de la peau. Ainsi, par exemple, des taux excessifs de transforming growth factor-α, qui paraît être un autorégu-

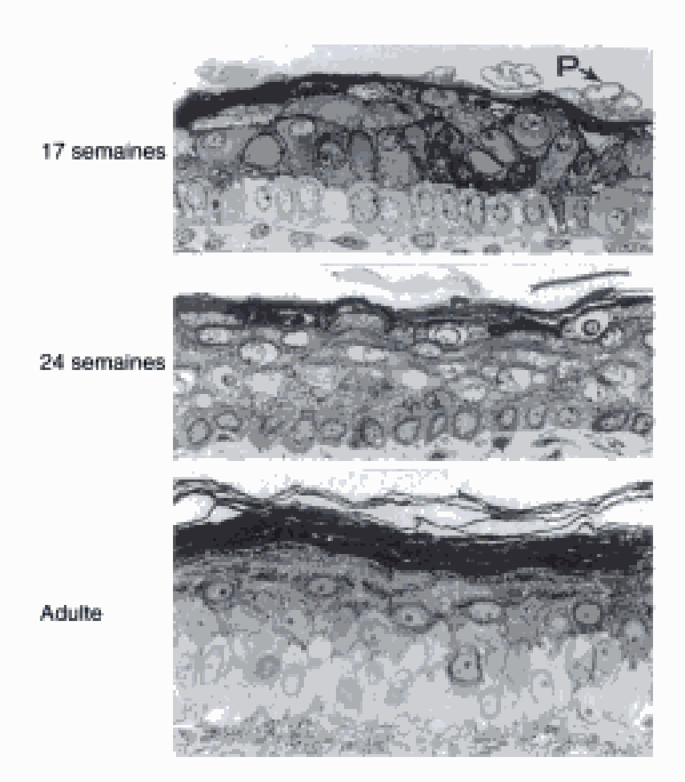


Fig. 14.2 Différenciation de l'épiderme à maturité. Le périderme (P) desquame au cours du quatrième mois et est habituellement absent après 21 semaines. Les couches de l'épiderme définitif, comprenant le stratum spinosum, le stratum granulosum et le stratum corneum, commence à se former au cours du cinquième mois. (D'après Foster C, Bertram JF, Holbrook KA. 1988. Morphometric and statistical analyses describing the in utero growth of human epidermis. Anat Rec 222 : 201.)

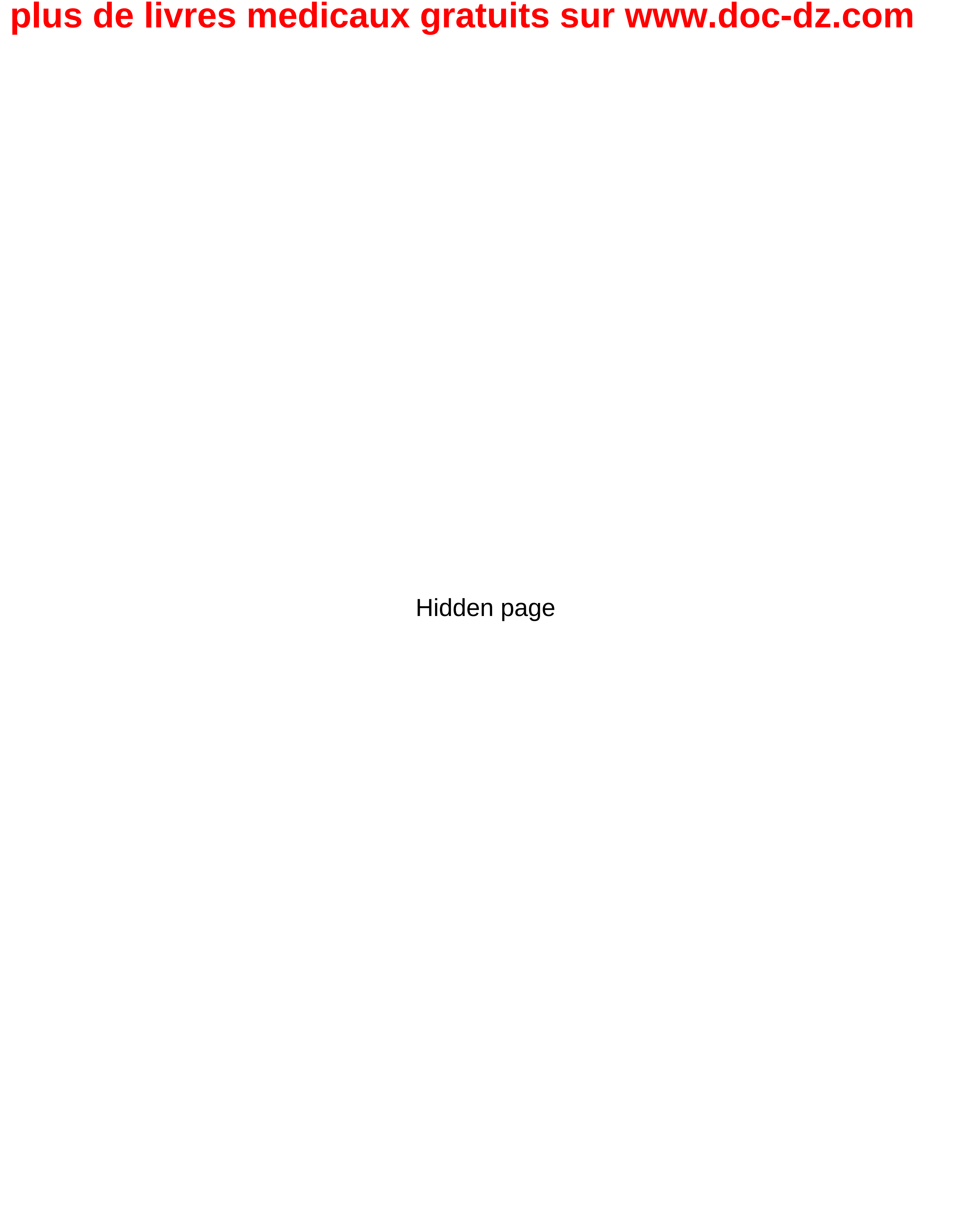
lateur de la prolifération épidermique, puisqu'il est produit par les kératinocytes eux-mêmes, peut provoquer du **psoriasis** ou d'autres maladies hyperplasiques de la peau. Il a été suggéré que l'excès de production de cette substance pourrait provoquer un cancer. Le transforming growth factor-ß peut être impliqué dans l'arrêt de la prolifération consécutive au début de la différenciation en kératinocyte mûr. Les cellules CD8+ T peuvent agir comme effecteurs dans la pathologie des lésions du psoriasis.

Un certain nombre de troubles héréditaires proviennent d'une kératinisation excessive de la peau. Par exemple, les enfants souffrant d'**ichthyose lamellaire** ont, parfois sur tout le corps, une peau qui s'écaille en plaques ; ces enfants demandent des soins spéciaux mais sont généralement viables. Les **fœtus arlequins**, au contraire, ont une peau raide, profondément fissurée et meurent souvent peu après la naissance. Ces bébés sont atteints d'un défaut dans le mécanisme qui, dans les cellules du stratum granulosum, groupe les fibres de kératine en faisceaux. Il en résulte que les kératinocytes n'arrivent pas à maturité correctement et sont incapables de se détacher du stratum corneum.

Le **syndrome de Gorlin (syndrome du carcinome basocellulaire nævique)** est un trouble autosomique dominant qui survient une fois sur 50.000 à 100.000 d'individus. Ce trouble a été localisé sur le chromosome 9q22.3 et, en plus d'anomalies du développement compatibles avec une altération de la voie du signal *Shh* (Sonic hedgehog) (voir la section des principes expérimentaux du Ch. 4), il est aussi caractérisé par une prédisposition à plusieurs cancers, parmi lesquels le **carcinome basocellulaire.** Cette constatation supporte la vue que *PTCH* est un **gène suppresseur de tumeurs**. Des troubles non-néoplasiques des dérivés épidermiques caractérisent également ce syndrome, y compris les **kératokystes odontogènes** et la **dyskératose** des mains et des pieds. Les kératokystes odontogéniques ou kystes de la mâchoire proviennent de **la lame dentaire** (voir plus loin). Des formes **sporadiques** et **héréditaires** du carcinome basocellulaire surviennent chez l'homme mais, leur phénotype est variable (âge d'apparition et fréquence) suggérant que d'autres modificateurs de gènes ou des facteurs environnementaux, comme l'exposition à la lumière solaire, pourraient jouer un rôle dans leur pathogénie.

Les mélanocytes, les cellules de Langerhans et celles de Merkel apparaissent dans l'épiderme fœtal

En plus des kératinocytes, l'épiderme contient quelques types cellulaires moins abondants, les mélanocytes, les cellules de Langerhans et celles de Merkel. Comme indiqué dans le chapitre 4, les cellules pigmentaires ou **mélanocytes** de la peau se différencient à partir de la crête neurale qui se détache du tube neural, au cours de la sixième semaine, et qui migrent dans l'épiderme en développement. Bien que des études morphologiques et biochimiques n'aient pas détecté des mélanocytes dans l'épiderme humain avant la dixième ou la onzième semaine, le recours à des anticorps monoclonaux dirigés contre les antigènes caractéristiques des précurseurs des mélanocytes a permis d'identifier ces cellules, dans l'épiderme, dès la sixième ou la septième semaine (Fig. 14.3A). En conséquence, les cellules de la crête neurale ne prennent que quelques jours ou tout au plus une semaine pour atteindre l'épiderme. Des mélanocytes ont également été rencontrés dans le derme, au cours de la vie fœtale, mais la vaste majorité de ces cellules sont proba-



LE TÉGUMENT PRODUIT DES STRUCTURES SPÉCIALISÉES, LES POILS, LES GLANDES ÉPIDERMIQUES ET LES ONGLES

La peau contient un grand nombre de structures spécialisées comme les poils, les glandes sébacées, sudoripares et mammaires, les ongles des doigts et des orteils, ainsi que les dents. En outre, les placodes ectodermiques, envisagées dans les deux chapitres précédents, peuvent être considérées comme des dérivés de la peau.

Les follicules pileux sont formés à la fois par l'épiderme et par le derme

Les follicules pileux sont présents, pour la première fois, à la fin du deuxième mois, au niveau des sourcils, des paupières, de la lèvre supérieure et du menton. Ils n'apparaissent pas dans les autres régions du corps avant le quatrième mois. La plupart sinon tous les follicules pileux sont présents au cinquième mois et il est admis qu'il ne s'en forme plus de nouveaux après la naissance. Environ cinq millions de follicules pileux se développent, aussi bien dans le sexe masculin que dans le sexe féminin. Les différences entre les deux sexes, dans la distribution des divers types de poils, sont causées par les variations dans les concentrations des stéroïdes sexuels circulants.

Le follicule pileux apparaît d'abord comme un petit amas de cellules ectodermiques, le **germe du poil**, dans la couche basale de l'épiderme primitif bistratifié (Fig. 14.5*A*). Il est admis que les germes des poils sont induits par le derme sous-jacent. Ils prolifèrent pour former un cordon, le **bourgeon pileux**, qui s'enfonce dans le derme (voir Fig. 14.5*B-F*). Dans celui-ci, la pointe du bourgeon pileux s'étale, formant le **bulbe du poil**, et les cellules du derme situées juste en dessous de ce dernier forment un petit relief, la **papille dermique**. Celle-ci s'invagine dans la base étalée du bulbe du poil, environ quatre semaines après que le germe du poil se soit mis à grandir (Fig. 14.5*D,E*). Sauf au niveau des sourcils et des cils, la couche dermique qui entoure le poil s'associe à un faisceau de cellules musculaires lisses, constituant le muscle **arrecteur du poil**, qui a pour effet de faire se dresser le poil (aspect de « chair de poule ») (voir Fig. 14.4).

La couche proliférative d'ectoderme qui recouvre la papille dermique, à la base du bulbe pileux, devient la **matrice germinale**. Celle-ci est responsable de la production de la tige du poil (voir Fig. 14.5*D-F*) : la prolifération de la matrice germinale produit des cellules qui subissent un processus spécialisé de kératinisation et qui sont ajoutées à la base de la tige du poil. Celle-ci, par sa croissance, est donc poussée vers l'extérieur, à travers le canal du follicule. Si le poil est coloré, les kératinocytes mûrissants incorporent le pigment produit par les mélanocytes du bulbe pileux. Les cellules épidermiques qui bordent le canal du follicule constituent les **gaines épithéliales interne** et **externe**.

Les poils de première génération sont fins et non pigmentés ; ils constituent le **lanugo**. Ces poils apparaissent pour la première fois au cours de la douzième semaine. Ils disparaissent pour la plupart avant la naissance pour être remplacés par d'autres, plus épais, au cours de la période périnatale. À la puberté, les taux accrus d'hormones sexuelles provoquent le remplacement des fins poils de certains endroits du corps par des épais. C'est le cas au niveau des aisselles et du pubis, dans les deux sexes, et de la face ainsi que (dans certaines races) du thorax et du dos des mâles.

Les glandes sébacées, sudoripares et apocrines sont produites par des invaginations de l'épiderme

Plusieurs types de glandes naissent par des invaginations de l'épiderme. Trois de ces types — les glandes sébacées, les sudoripares et les apocrines — sont répandues sur toute la surface du corps. Les glandes mammaires, qui produisent le lait, constituent un cas particulier de glandes épidermiques.

Les **glandes sébacées** élaborent le **sébum**, huileux, qui lubrifie la peau et les poils. Sur la plus grande partie du corps, ces glandes se présentent comme des diverticules du follicule pileux, bourgeonnant à partir d'un versant de la gaine épithéliale, environ quatre semaines après que le germe du poil ait commencé à s'allonger. Dans certaines régions dépourvues de poils — comme le gland du pénis, chez l'homme, et les petites lèvres de la vulve, chez la femme — des glandes sébacées se développent comme des invaginations indépendantes de l'épiderme. Le bourgeon s'enfonce dans le derme et se ramifie pour constituer un petit système de conduits qui se terminent par des acini sécréteurs (voir Fig. 14.4). Ces acini fonctionnent selon le mode **holocrine**, c'est-à-dire que la cellule se remplit de produits de sécrétion avant de se rompre et de desquamer. La couche basale de l'acinus comprend des cellules prolifératives qui renouvellent constamment le contingent de celles qui se transforment en sébum.

Des glandes sébacées mûres sont présentes, au niveau de la face, à six mois. Elles sont très actives chez le fœtus et le sébum qu'elles produisent se mêle aux cel-

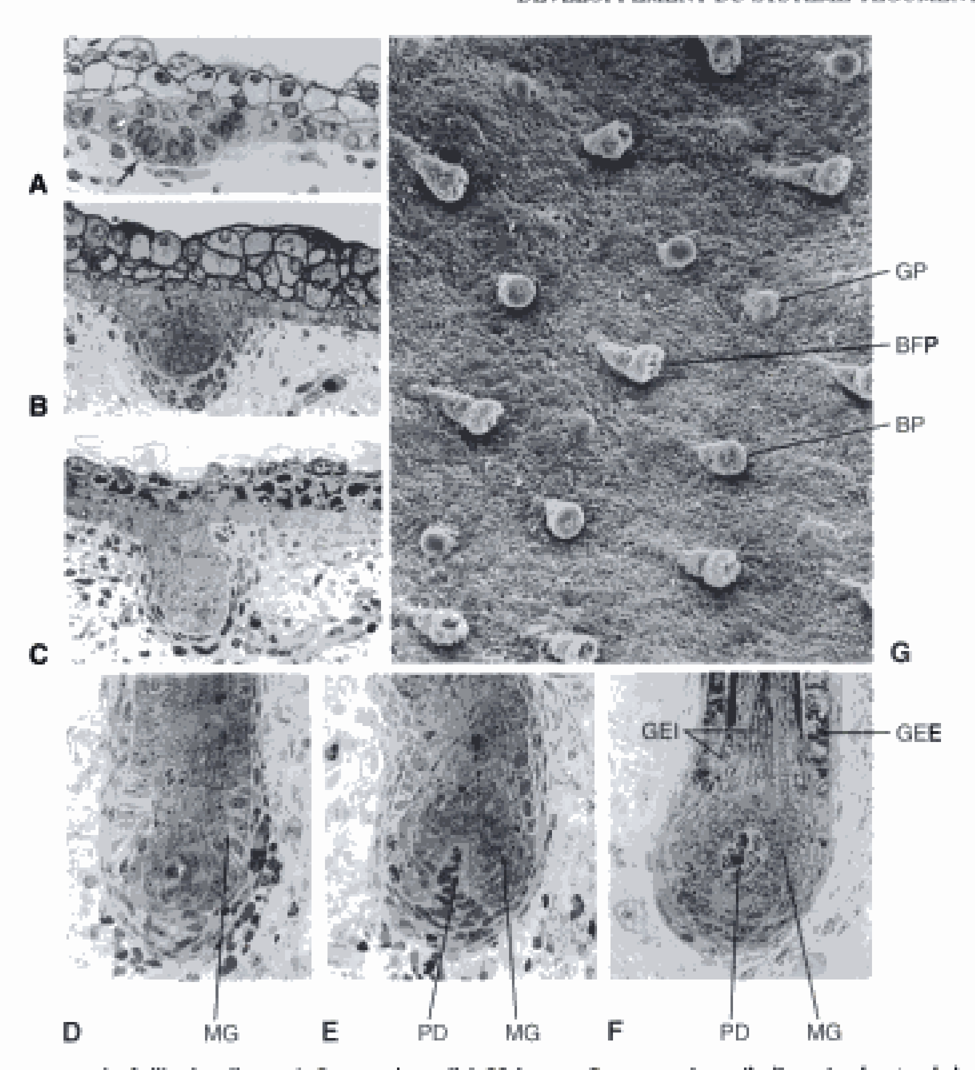


Fig. 14.5 Développement du follicule pileux. *A*, Germe du poil à 80 jours ; *B*, germe du poil allongé, plus tard dans le premier trimestre ; *C*, Bourgeon pileux au cours du second semestre. *D-F*, Développement de la base du follicule à partir du stade du bourgeon jusqu'à celui du bulbe. La papille dermique (PD) s'invagine dans la base du follicule en croissance, induisant la matrice germinative (MG). Dans la Fig. *F*, la tige du poil peut être vue grandissant au centre du follicule, tout comme les gaines épithéliales interne (GEI) et externe (GEE). *G*, Micrographie, en microscopie électronique à balayage, de la face profonde de l'épiderme en croissance, montrant les germes du poil (GP), les bourgeons pileux (BP) et les bulbes des follicules pileux (BFP) croissant dans ce qui était le derme à l'origine. (De Holbrook KA. 1988. Structural abnormalities of the epidermally derived appendages in skin from patients with ectodermal dysplasia : Insight into developmental errors. Birth Defects : Orig Art Ser 24 : 15 ; photographies aimablement offertes par le Dr. Karen Holbrook.)

lules épithéliales desquamées et aux débris du périderme pour former une couche protectrice, imperméable, le **vernix caseosa**, qui enveloppe le fœtus. Après la naissance, les glandes sébacées deviennent relativement inactives mais, à la puberté, elles recommencent à sécréter de grandes quantités de sébum, en réponse aux taux accrus des stéroïdes sexuels circulants.

Les **glandes apocrines**, fortement pelotonnées et non ramifiées, se développent en association avec les follicules pileux. À l'origine, elles sont présentes sur la plus grande partie du corps mais, dans les derniers mois de la vie fœtale, elles ne persistent qu'en certains endroits, comme les aisselles, le mont du pubis, le prépuce, le scrotum et les petites lèvres de la vulve. Elles commencent à sécréter, à la puberté, un mélange complexe de substances qui se transforment, par l'activité bactérienne, en produits odorants. Ceux-ci peuvent essentiellement jouer un rôle de communication sociale

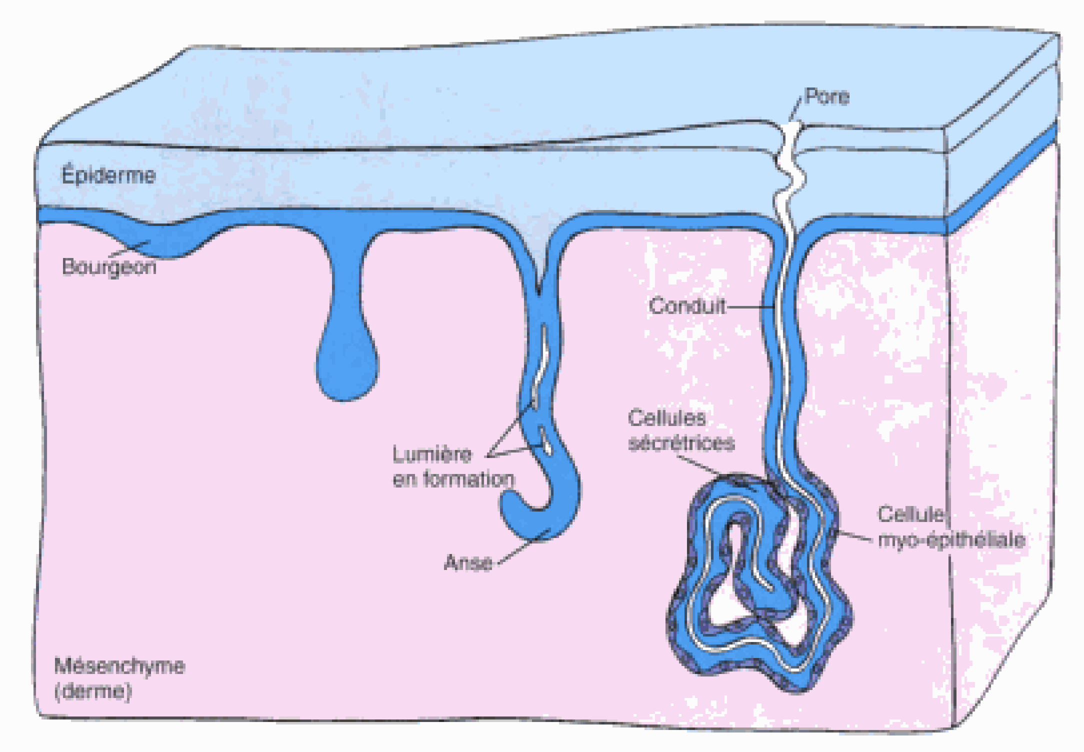


Fig. 14.6 Développement des glandes sudoripares. Les glandes sudoripares apparaissent pour la première fois comme des excroissances allongées de l'épiderme, aux environs de la vingtième semaine. Les cellules externes donnent une couche de fibres musculaires lisses tandis que les internes deviennent sécrétrices.

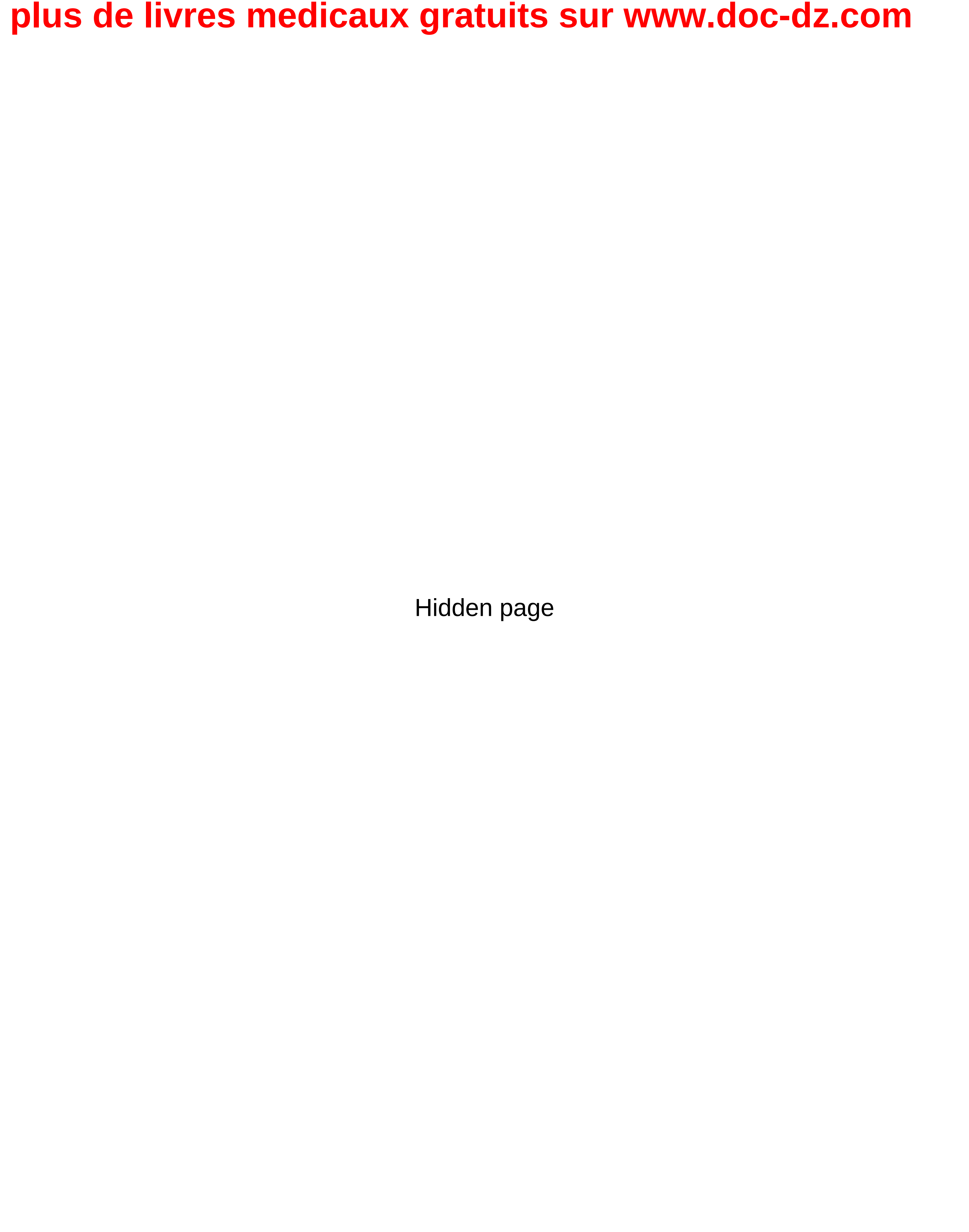
ou sexuelle. Les cellules sécrétrices qui bordent la moitié profonde de la glande éliminent leurs produits par un mécanisme **apocrine** : de petites portions de cytoplasme contenant des vésicules de sécrétion se détachent et tombent dans la lumière glandulaire.

Les **glandes sudoripares** sont présentes pour la première fois à environ vingt semaines, à la manière de bourgeons du stratum germinativum qui s'enfoncent dans le derme sous-jacent pour constituer des glandes fortement pelotonnées et non ramifiées (Fig. 14.6). Les cellules centrales dégénèrent pour former la lumière de la glande et les périphériques se différencient en deux couches, une interne, sécrétrice, et une externe, à **cellules myo-épithéliales**, innervées par des fibres sympathiques, qui se contractent pour expulser la sueur hors de la glande (voir Fig. 14.6). Les cellules sécrétrices libèrent le liquide en le laissant passer directement à travers la membrane plasmique (sécrétion **eccrine**). Les glandes sudoripares sont disposées sur toute la surface du corps à l'exception de quelques régions comme les mamelons. Des glandes sudoripares volumineuses se développent, au niveau de l'aisselle et de l'aréole mammaire, comme des bourgeons de la gaine épithéliale des poils, superficiellement aux bourgeons des glandes sébacées.

Les glandes sudoripares ne se forment pas dans une anomalie génétique liée au chromosome X, appelée **dysplasie ectodermique hypohidrotique**. Les enfants qui en sont atteints sont menacés d'hyperpyrexie (fièvre extrêmement élevée), potentiellement létale. Cette maladie est également associée à des papilles dermiques anormales. Chez la souris, un état apparemment homologue peut être « traité » par administration d'epidermal growth factor, après la naissance.

Les glandes mammaires sont des glandes apocrines modifiées qui se développent de chaque côté du corps, le long des crêtes mammaires

Au cours de la quatrième semaine, une paire d'épaississements épidermiques, les **crêtes mammaires**, se développent de chaque côté du corps, depuis la région de la future aisselle jusqu'à la future région inguinale et la partie médiale de la cuisse (Fig. 14.7). Chez l'homme, ces crêtes disparaissent habituellement sauf au niveau des seins. La portion persistante de la crête produit le **bourgeon primaire** de la glande mammaire, au cours de la cinquième semaine (voir Fig. 14.7*A*, *B*).



plus de livres medicaux gratuits sur www.doc-dz.com
Hidden page

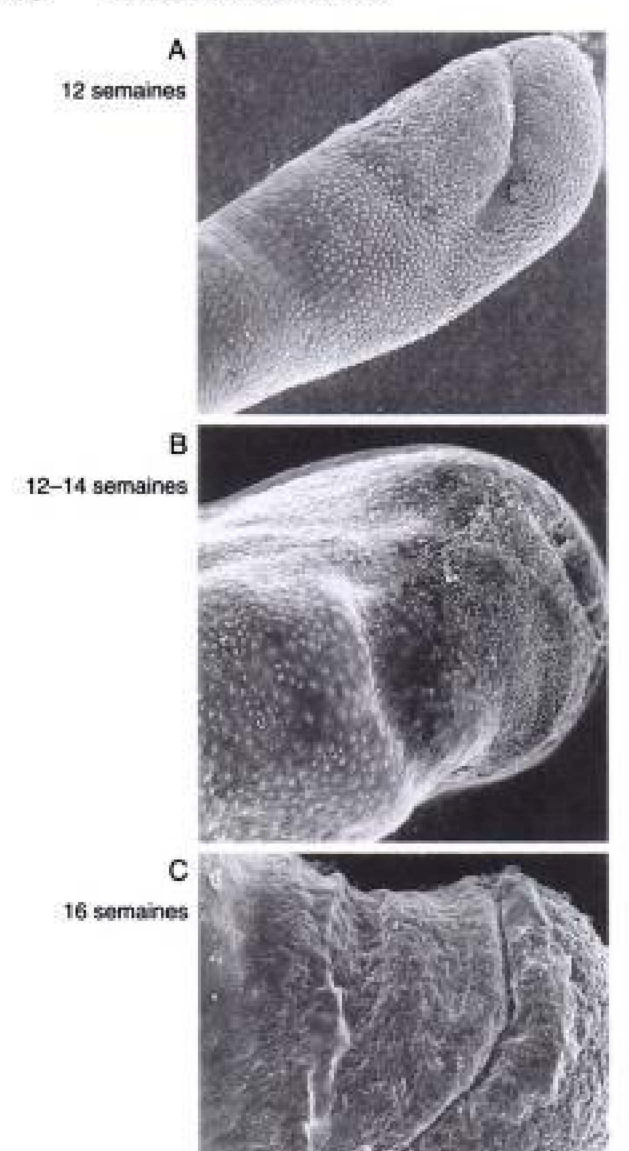


Fig. 14.8 Micrographies, en microscopie électronique à balayage, montrant la séquence du développement des ongles entre 12 et 16 semaines. *A*, Au départ, la surface du lit de l'ongle est recouverte de périderme. *B*, Le bord du pli unguéal proximal (flèche) est clairement visible à 12-14 semaines. *C*, Le corps de l'ongle est apparent à 16 semaines. (De Holbrook KA. 1988. Structural abnormalities of the epidermally derived appendages in skin from patients with ectodermal dysplasia : Insight into developmental errors. Birth Defects : Orig Art Ser 24 : 15.)

les faces palmaires et plantaires des extrémités des doigts et des orteils (Fig. 14.8 *A*).

Ces épaississements se forment à environ 10 semaines au niveau des doigts et à environ 14 semaines, au niveau des orteils. Presque immédiatement, les ébauches des ongles migrent à la face dorsale des doigts et des orteils, entraînant avec elles les branches nerveuses palmaires et plantaires. À la face dorsale, l'ébauche de l'ongle se présente comme une dépression peu profonde, le **champ unguéal primitif**, bordée, du côté proximal et latéralement, par les **plis unguéaux** (voir Fig. 14.8*A*, *B*). Le stratum germinativum du pli unguéal proximal prolifère pour devenir la **matrice** ou **racine**, à l'origine du **corps de l'ongle** (voir Fig. 14.8*C*). Comme un poil, le corps de l'ongle est constitué de kératinocytes comprimés et recouvert par une fine couche d'épiderme, appelée **éponychium**, qui disparaît normalement, sauf au niveau de la racine. Les ongles qui grandissent atteignent le bout des doigts au huitième mois et le bout des orteils, à la naissance.

LES DENTS SONT FORMÉES PAR L'ECTODERME ET PAR DU MÉSENCHYME DÉRIVÉ DE LA CRÊTE NEURALE

Une crête de l'épiderme, en forme de U, appelée **lame dentaire**, apparaît, au cours de la sixième semaine, au niveau des mâchoires supérieure et inférieure (Fig. 14.9*A*). Dans le courant de la septième semaine, dix centres de prolifération de cellules épidermiques, espacés les uns des autres, se développent en profondeur, sur chaque lame dentaire, dans le mésenchyme sous-jacent. Une condensation de celui-ci se met en place en dessous et autour de chacune des vingt proliférations épidermiques. La structure composite, comprenant la prolifération de la lame dentaire et la condensation mésenchymateuse sous-jacente, constitue un **bourgeon dentaire** (voir Fig. 14.9*A*).

Des expériences dans lesquelles des lames dentaires et des cordons mésenchymateux ont été cultivés ensemble ou séparément ont montré que le développement de la dent requiert les deux constituants. En outre, la condensation mésenchymateuse est réellement formée par des cellules originaires de la crête neurale qui ont migré depuis la région caudale du mésencéphale et de la partie rostrale du métencéphale. Ces cellules peuvent être guidées par des signaux (y compris diverses molécules de la matrice extracellulaire) émis par les centres présomptifs des développements dentaires dans l'épiderme.

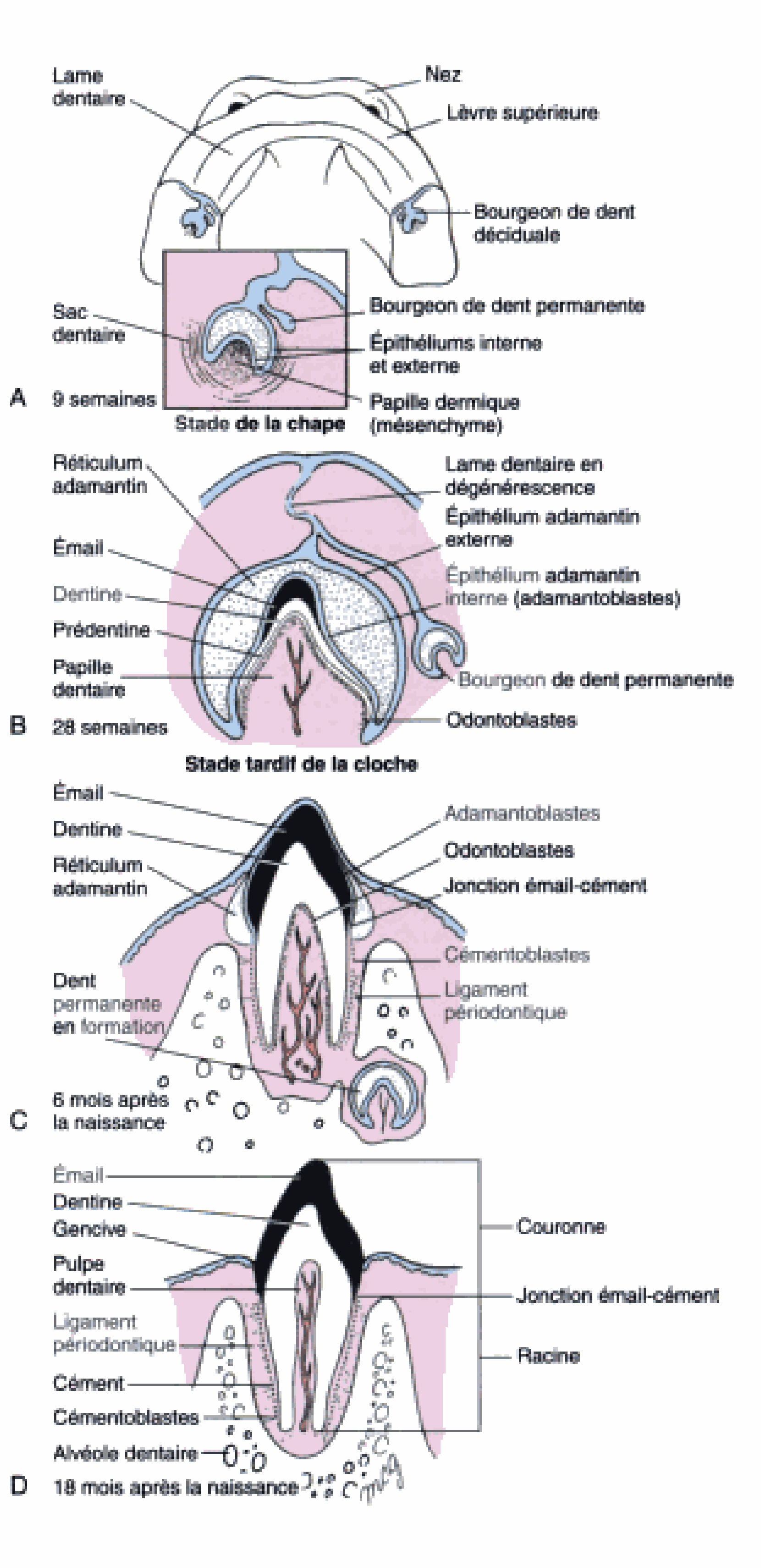
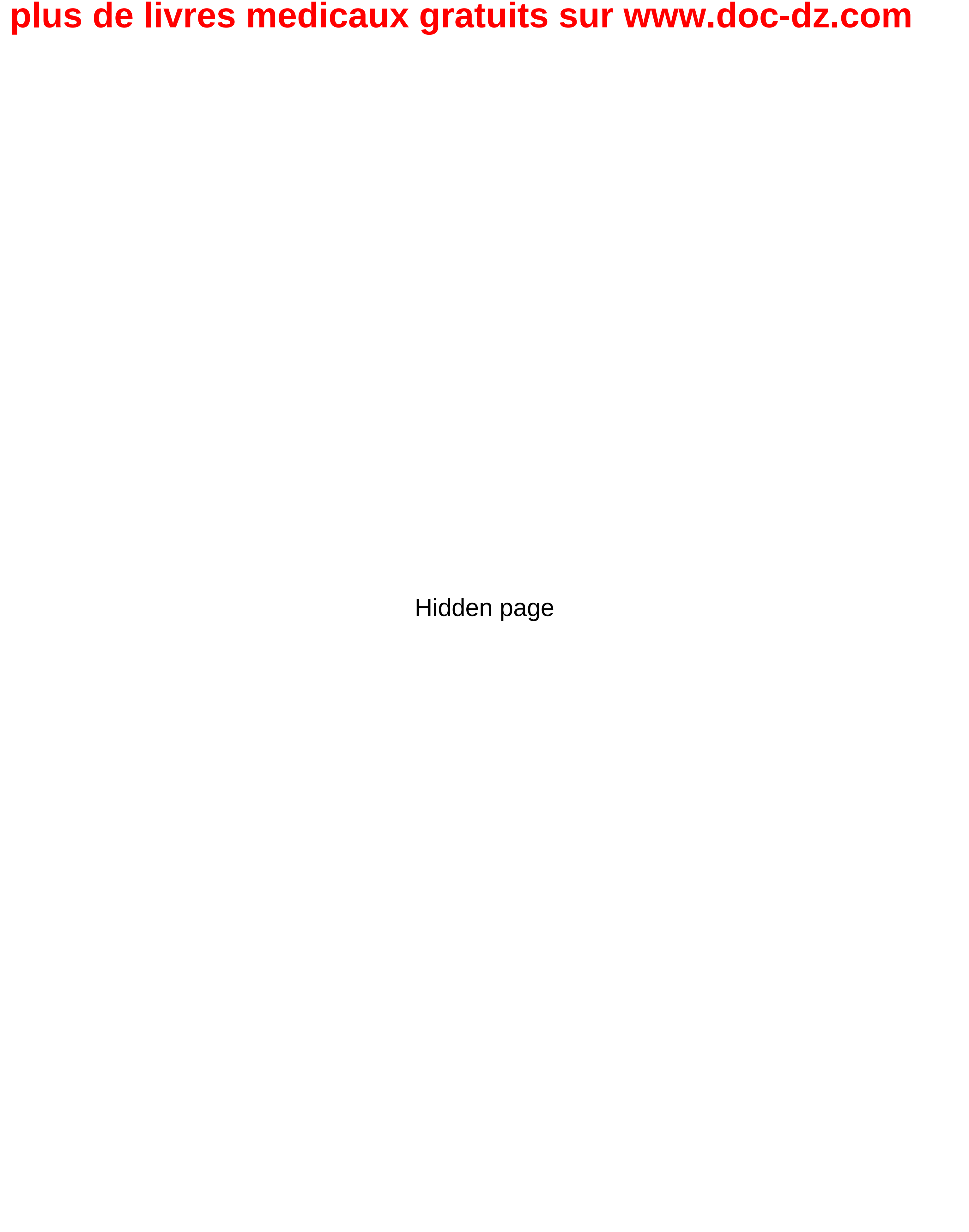


Fig. 14.9 *A-D*, Développement et éruption de la première dentition. Noter que la lame dentaire ectodermique fournit l'organe de l'émail, lequel sécrète l'émail des dents, alors que les cellules de la crête neurale, à l'origine de la papille dentaire, se différencient en odontoblastes qui synthétisent la dentine.



Hidden page

dantes du maxillaire. La dentition primaire est habituellement complète à deux ans. Aux environs de 6 à 8 ans, les dents de lait commencent à tomber et à être remplacées par les dents permanentes.

La formation de l'émail ou de la dentine peut être perturbée par un certain nombre d'affections congénitales comme l'**amélogenèse imparfaite** et la **dentinogenèse imparfaite**. Des travaux ont montré que ces troubles sont le résultat de mutations dans les gènes régulateurs ou structuraux impliqués dans la synthèse de l'émail ou de la dentine. Une combinaison d'études génétiques, moléculaires et développementales promet d'apporter de rapides progrès dans le diagnostic et le traitement de ces états.

LECTURES CONSEILLÉES

Barnhill RL, Wolf JE. 1987. Angiogenesis and the skin. J Am Acad Dermatol 16 : 1226

Biggs PJ, Wooster R, Ford D, et al. 1995. Familial cylindromatosis (turban tumor syndrome) gene localized to chromosome 16q12-q13 : evidence for its role as a tumor suppressor gene. Nat Genet 11 : 441

Blecher SR, Kapalanga J, LaLonde D. 1990. Induction of sweat glands by epidermal growth factor in murine X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia. Nature 345 : 542

Byrne C, Tainsky M, Fuchs E. 1994. Programming gene expression in developing epidermis. Development 120 : 2369

Chang JC, Smith LR, Froning KJ, et al. 1995. CD8+ T-cells in psoriasic lesions preferentially use T-cell receptor V beta 3 and/or V beta 13.1 genes. Ann N Y Acad Sci 756 : 370

Chiego DJ Jr. 1995. The early distribution and possible role of nerves during odontogenesis. Int J Dev Biol 39 : 191

Epstein EH Jr. 1993. The morbid cutaneous anatomy of the human genome. Arch Dermatol 129 : 1417

Foster C, Bertram JF, Holbrook KA. 1988. Morphometric and statistical analyses describing the *in utero* growth of human epidermis. Anat Rec 222 : 201

Foster C, Holbrook KA. 1989. Ontogeny of Langerhans cells in human embryonic and fetal skin : cell densities and phenotypic expression relative to epidermal growth. Am J Anat 184 : 157

French LE, Chonn A, Ducrest D, et al. 1993. Murine clusterin : molecular cloning and mRNA localization of a gene associated with epithelial differentiation processes during embryogenesis. J Cell Biol 122 : 1119

Fuchs E. 1990. Epidermal differentiation : the bare essentials. J Cell Biol 111 : 2807

Gans C. 1988. Craniofacial growth, evolutionary questions. Development 103 (suppl) : 3

Hahn H, Wicking C, Zaphiropoulos PG, et al. 1996. Mutations of the human homolog of Drosophila patched in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. Cell 85 : 841

Heikinheimo K. 1994. Stage-specific expression of decapentaplegic-Vg-related genes 2, 4, and 6 (bone morphogenetic proteins 2, 4, and 6) during human tooth development. J Dent Res 73 : 590

Helder MN, Ozkaynak E, Sampath KT, et al. 1995. Expression pattern of osteogenic protein-1 (bone morphogenetic protein-7) in human and mouse development. J Histochem Cytochem 43 : 1035

Holbrook KA. 1988. Structural abnormalities of the epidermally derived appendages in skin from patients with ectodermal dysplasia : insight into developmental errors. Birth Defects Orig Artic Ser 24 : 15

Holbrook K. 1989. Biologic structure and function : perspectives on morphologic approaches to the study of the granular layer keratinocyte. J Invest Dermatol 92 : 84S

Holbrook KA, Dale BA, Smith LT et al. 1987. Markers of adult skin expressed in the skin of the first trimester fetus. Curr Probl Dermatol 16 : 94

Holbrook K, Smith LT. 1981. Ultrastructural aspects of human skin during the embryonic, fetal, premature, neonatal, and adult periods of life. Birth Defects Orig Artic Ser 17 : 9

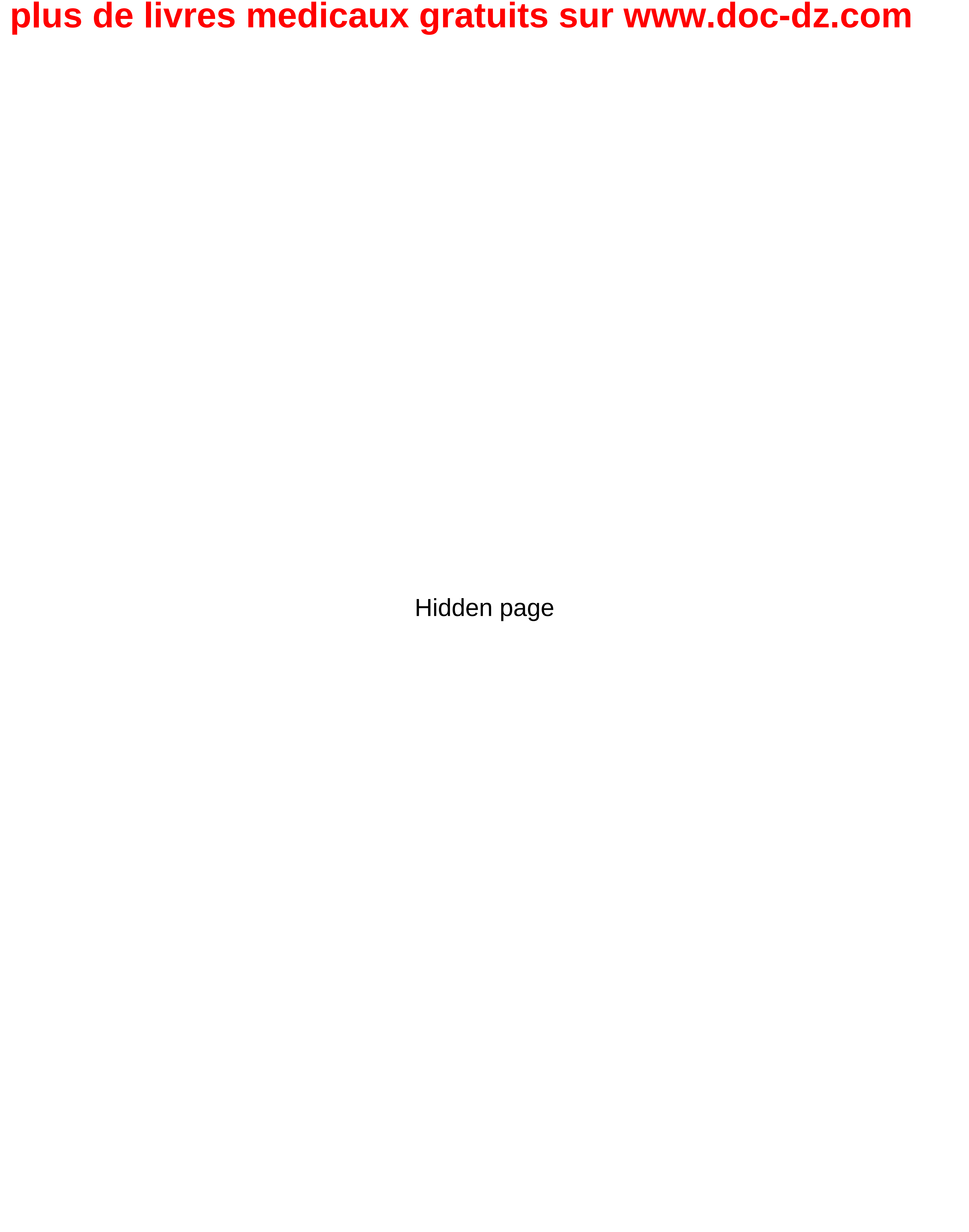
Holbrook KA, Underwood RA, Vogel AM, et al. 1989. The appearance, density, and distribution of melanocytes in human embryonic and fetal skin revealed by the anti-melanoma monoclonal antibody, HMB-45. Anat Embryol 180 : 443

Holbrook K, Vogel AM, Underwood RA, Foster CA. 1988. Melanocytes in human embryonic and fetal skin : a review and new findings. Pigm Cell Res 1 (suppl) : 6

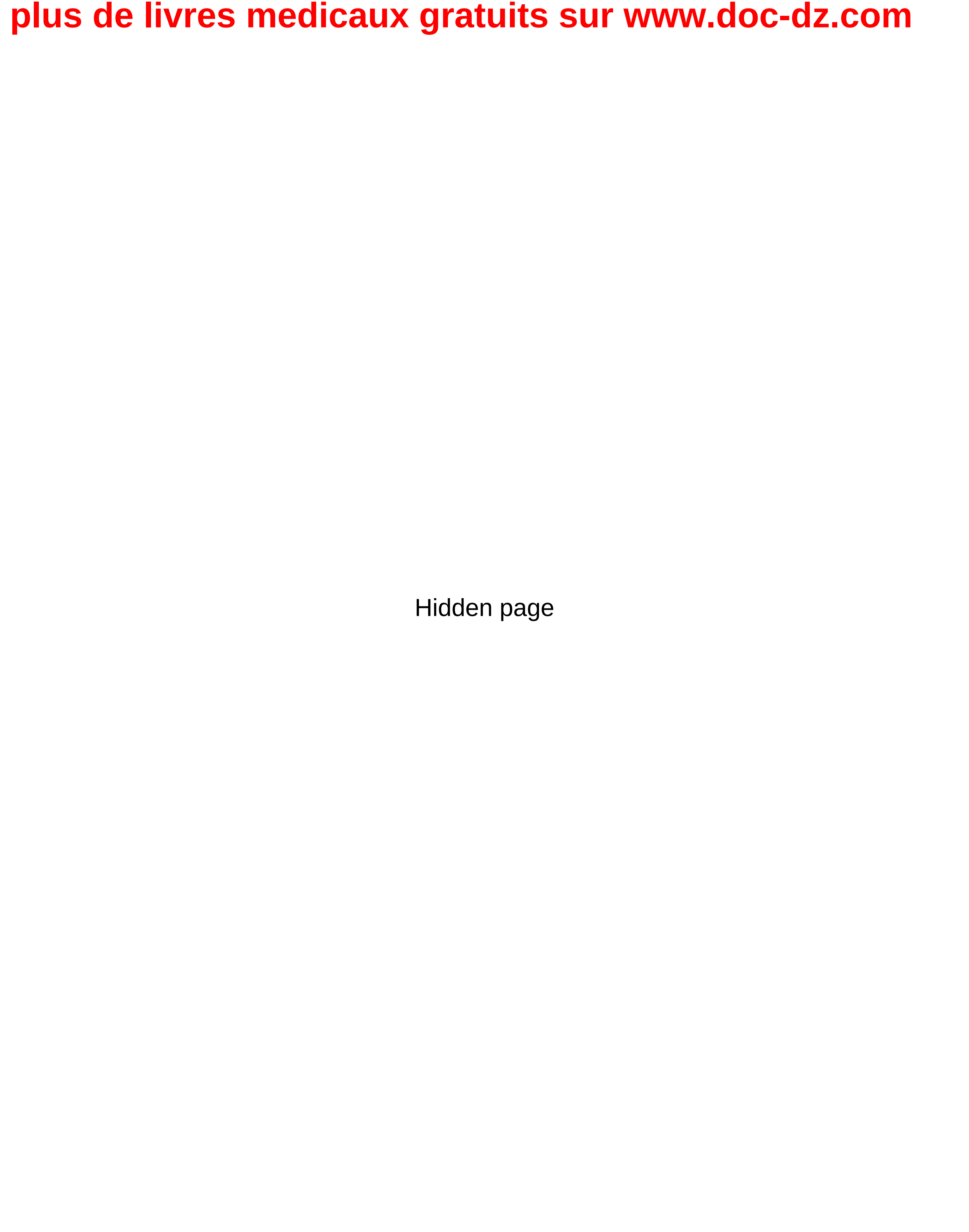
Johnson CL, Holbrook KA. 1989. Development of human embryonic and fetal dermal vasculature. J Invest Dermatol 93 : 10s

Kollar EJ. 1981. Tooth development and dental patterning. p. 87. *In* Connelly TJ, Brinkley LL, and Carlson BM (eds) : Morphogenesis and Pattern Formation. Raven Press, New York

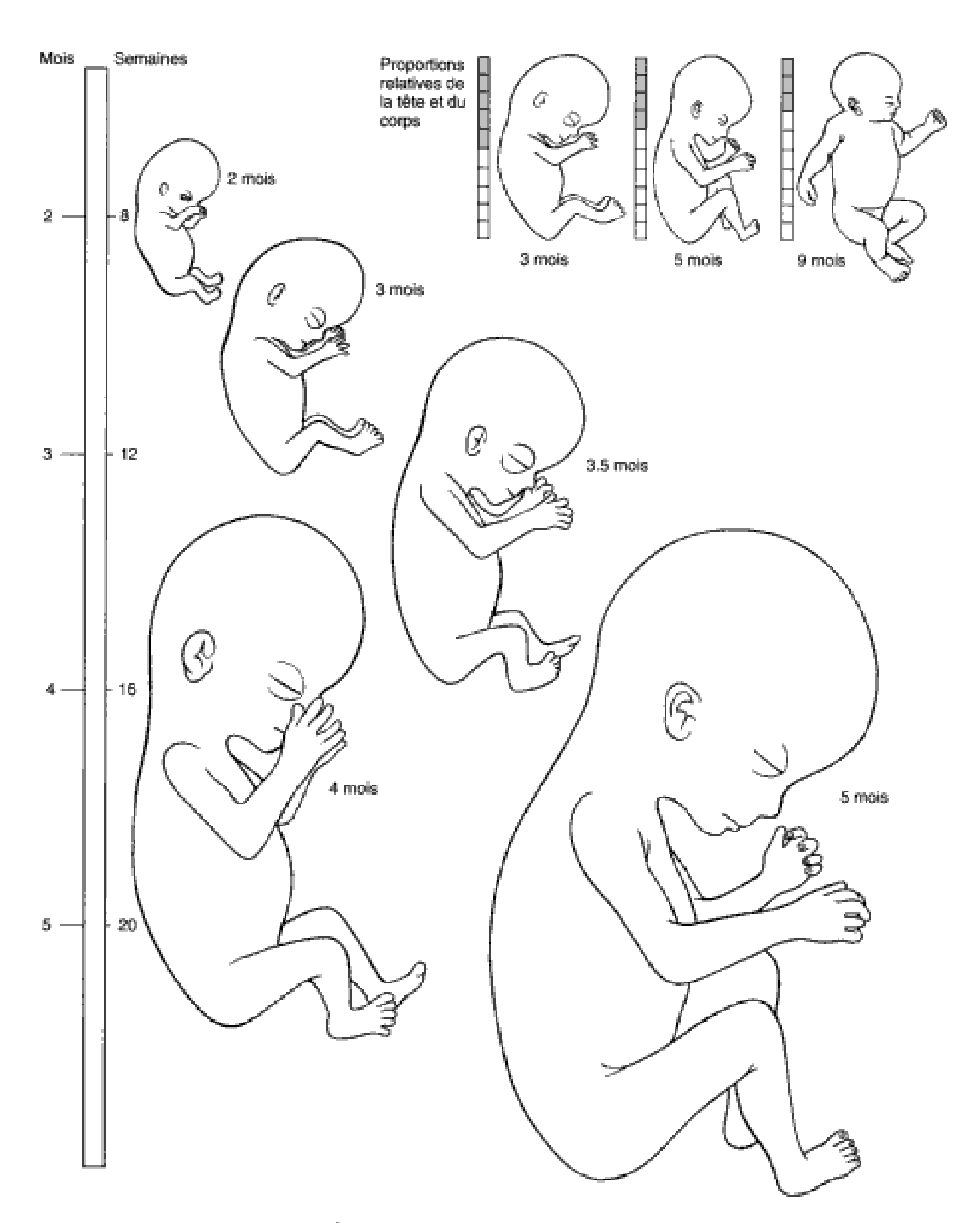
Krey AK, Moshell AN, Dayton DH, et al. 1987. Morphogenesis and malformations of the skin.



Hidden page



Hidden page



Échelle temps. Développement fœtal.

chorion mais, à la fin du troisième mois, elles sont confinées à l'endroit du pôle embryonnaire qui sera aussi celui du placenta à maturité. Cette partie du chorion est appelée **chorion villeux** ; l'autre, lisse, constitue le **chorion lisse**. Les villosités continuent à grandir et à se ramifier au cours de la gestation. L'espace intervilleux est subdivisé partiellement en 15 à 25 compartiments ou **cotylédons**, par des cloisons tissulaires en forme de coin, les **septa placentaires**, qui se développent vers l'intérieur, à partir de la face maternelle du placenta.

Chez l'homme, les jumeaux résultant de la division précoce d'un seul embryon (jumeaux monozygotes) peuvent partager les membranes fœtales à des degrés variables. Au contraire, les jumeaux provenant de la fécondation de deux ovocytes (jumeaux dizygotes) s'implantent toujours séparément et se développent à l'aide de membranes fœtales indépendantes.

Les progrès réalisés, en matière de sécurité et de sophistication des techniques, de prélèvement des tissus fœtaux et le recours à de nouveaux procédés d'imagerie pour examiner le fœtus ont rapidement débouché sur de nouvelles approches dans le diagnostic prénatal et dans le traitement des troubles congénitaux. Avec l'évolution de la biologie moléculaire et de la génétique en matière de développement, il est devenu possible d'imaginer des traitements pour corriger des déficiences développementales, comme l'absence de glandes sudoripares ou du surfactant pulmonaire. En outre, le progrès des techniques de la **thérapie génique** (voir la section des principes expérimentaux du Ch. 1) a rendu possible, la correction in utero, au niveau génétique, de nombreux troubles héréditaires.

Notre habileté accrue à diagnostiquer et à traiter des maladies, in utero et chez des enfants très prématurés, soulève des questions d'ordre éthique et légal qui requièrent un débat mûrement réfléchi. Des questions de cette nature ont toujours été posées chaque fois que sont apparus de nouveaux progrès techniques en médecine. Ce qui est quelque peu inhabituel, dans le cas présent, tient à l'extrême vitesse avec laquelle ont progressé, à la fois, notre compréhension de la biologie développementale humaine et l'application en pratique clinique ainsi que le fait que les décisions et les solutions concernant les questions posées ont trait à une nouvelle catégorie de patients : le fœtus.

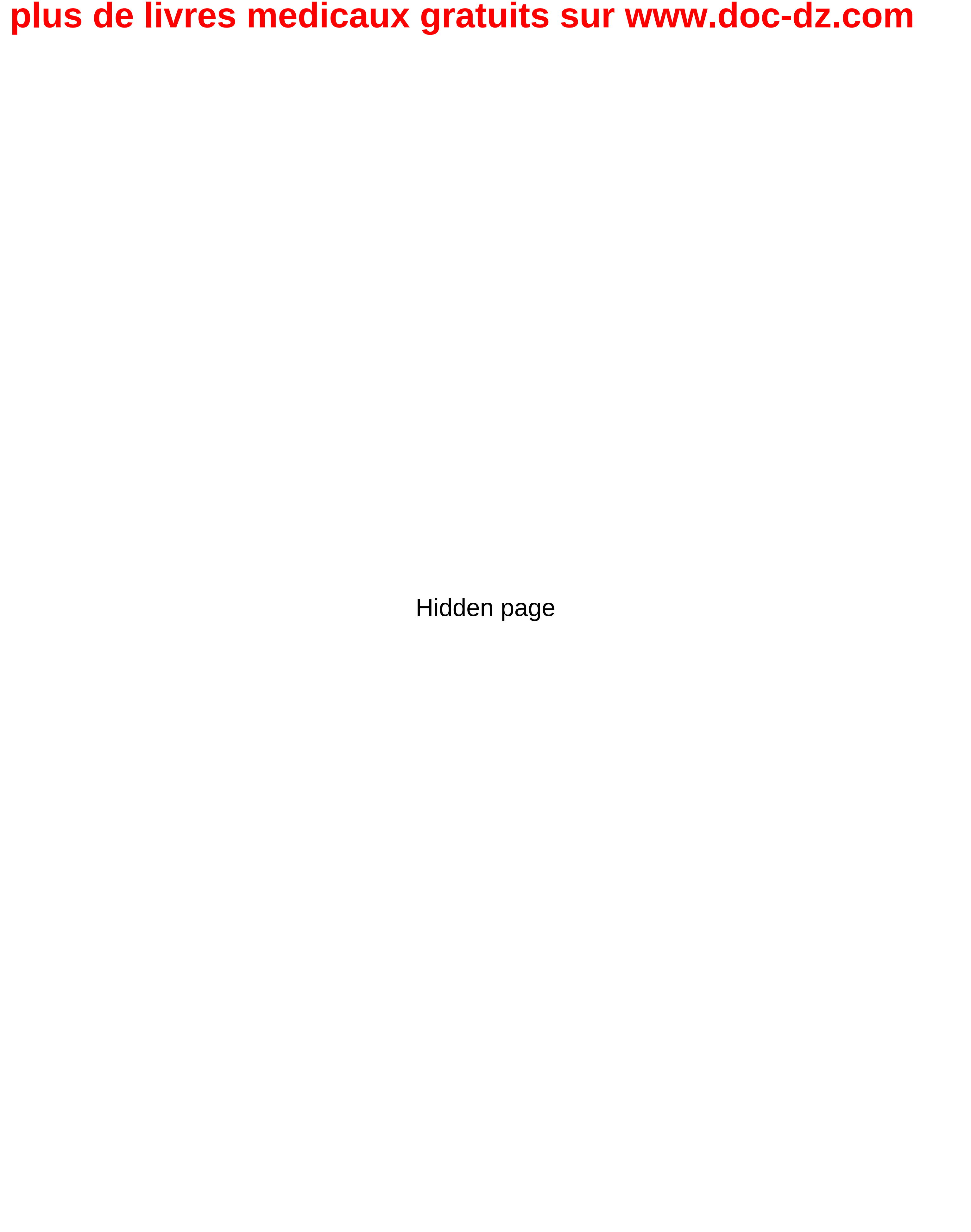
AU COURS DE LA PÉRIODE FŒTALE, LES ORGANES EMBRYONNAIRES DES SYSTÈMES MURISSENT ET LE FŒTUS GRANDIT

L'essentiel de ce qui précède a été concentré sur la **période embryonnaire**, de la fin de la troisième semaine à la huitième, au cours de laquelle les organes et les systèmes du corps sont formés. La **période fœtale** qui suit et qui va de huit semaines à la naissance, à environ 38 semaines, est dévolue à la maturation de ces organes ainsi qu'à leur croissance. Le fœtus passe de 8 gr à huit semaines à environ 3.400 gr à la naissance, soit une multiplication par 425. La plus grande partie de cet accroissement pondéral est acquise au cours du troisième trimestre (7 à 9 mois) alors que le fœtus s'allonge surtout au cours du second trimestre (4 à 6 mois). La croissance du fœtus s'accompagne de changements profonds dans les proportions. A 9 semaines, la tête vaut à peu près la moitié de la **longueur vertex-coccyx** (taille du fœtus « assis ») alors qu'à la naissance elle ne représente plus que le quart environ de cette longueur.

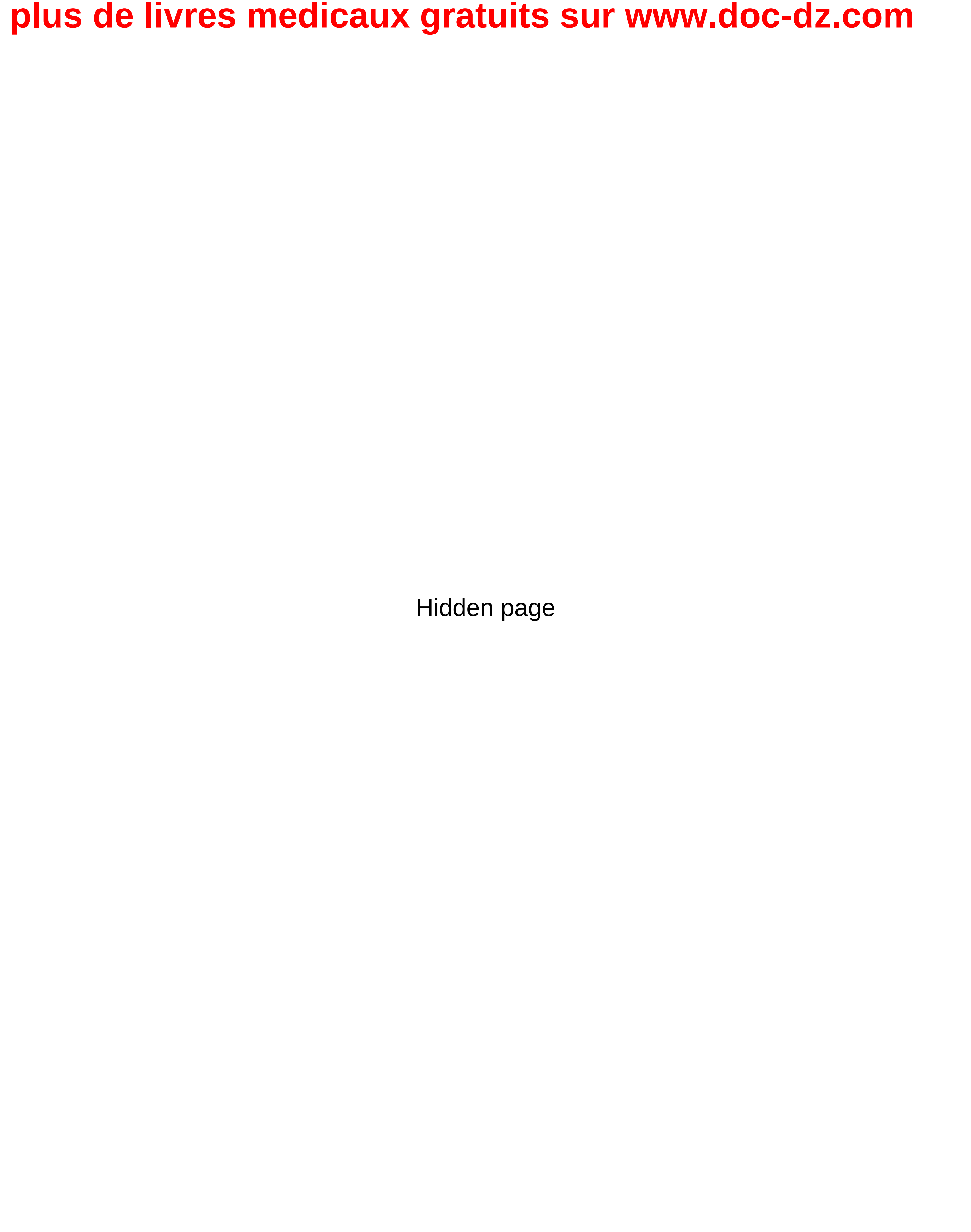
Bien que tous les organes soient présents à huit semaines, peu d'entre eux sont fonctionnels. Les exceptions les plus remarquables sont le coeur et les vaisseaux qui assurent la circulation sanguine au cours de la quatrième semaine. Même, si la reconfiguration du système circulatoire fœtal, décrite dans le chapitre 8, n'est pas complète avant trois mois. Les organes des sens sont également en retard. La chaîne des osselets de l'oreille, par exemple, n'est pas en mesure d'entrer en vibration avant la naissance et bien que la rétine se différencie au cours du troisième et du quatrième mois, les paupières restent closes jusqu'au cinquième ou le septième mois et les yeux sont incapables d'accommoder correctement avant plusieurs semaines après la naissance.

Un certain nombre d'organes n'achèvent leur maturité qu'après la naissance. L'exemple le plus démonstratif n'est autre que le système reproducteur et les caractères sexuels associés qui, comme chez la plupart des animaux, n'achèvent leur développement que lorsque l'individu est suffisamment âgé pour se reproduire avec succès. Chez l'homme, un nombre relativement grand d'autres organes n'ont pas achevé leur maturation à la naissance. Ceci explique la faiblesse prolongée de la descendance humaine en comparaison avec ce qui se passe chez beaucoup d'autres mammifères. Dans la maturité ralentie des organes de l'homme, celle du cerveau conditionne le plus la première enfance et l'enfance. Le cerveau et le cervelet sont tout à fait immatures à la naissance.

Hidden page



Hidden page



Hidden page

fœtal, les couches du chorion forment la **plaque choriale** du placenta.

Le placenta est divisé en cotylédons par des septa en forme de coin

Au cours des quatrième et cinquième mois, des éléments de cloison, formés de tissu décidual et appelés **septa placentaires (déciduaux)**, se développent dans l'espace intervilleux à partir du versant maternel du placenta, divisant les villosités en 15 à 25 groupes, dénommés **cotylédons** (voir Fig. 15.2). Etant donné que les septa ne fusionnent pas avec la plaque choriale, le sang maternel peut circuler librement d'un cotylédon à l'autre.

AU NIVEAU DU PLACENTA, LES GAZ RESPIRATOIRES, LES ÉLÉMENTS NUTRITIFS, LES PRODUITS DE DÉCHET ET LES ANTICORPS SONT ÉCHANGÉS ENTRE LES SANGS MATERNEL ET FŒTAL

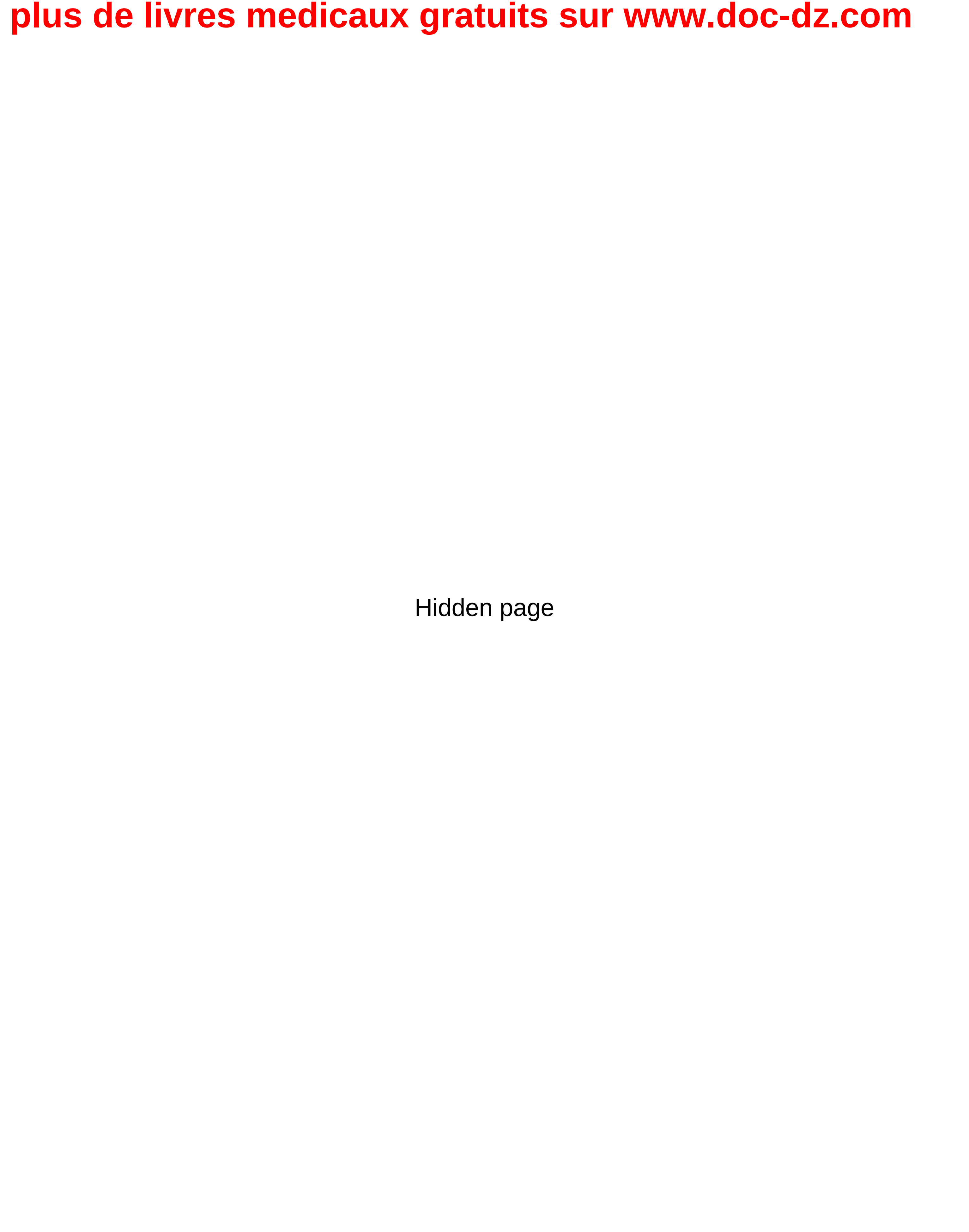
Le sang maternel pénètre dans les espaces intervilleux du placenta, par une centaine d'**artères spiralées**, baigne les villosités et quitte celles-ci par les **veines endométriales**. Le placenta contient environ 150 ml de sang maternel et ce volume est remplacé trois à quatre fois par minute. Les éléments nutritifs et l'oxygène passent du sang maternel à travers les couches de la paroi villositaire pour gagner le sang fœtal alors que, réciproquement, les déchets, comme l'anhydride carbonique, l'urée, l'acide urique et la bilirubine (produit de la dégradation de l'hémoglobine), suivent le chemin inverse.

Les protéines maternelles subissent l'endocytose et sont dégradées par le trophoblaste à moins qu'elles ne soient liées à des récepteurs (par exemple, IgC, Transcobalamine II). Les anticorps franchissent également le placenta pour gagner la circulation fœtale et, par ce biais, la mère procure au fœtus une immunité passive limitée contre plusieurs infections comme la diphtérie et la rougeole. Ces anticorps persistent dans le sang de l'enfant pendant plusieurs mois après la naissance, protégeant ce dernier contre les maladies infectieuses en attendant que mûrissent son propre système de défense.

L'érythroblastose fœtale est provoquée par le passage d'anticorps anti-Rh d'une mère Rh — vers un fœtus Rh+

Il y a un exemple assez répandu dans lequel le transfert d'anticorps de la mère vers le fœtus n'est pas utile : lorsque les anticorps sont dirigés contre un facteur Rh sur les globules fœtaux et provoquent l'hémolyse (dissolution) de ceux-ci. Les **facteurs Rh** représentent un groupe génétiquement déterminé d'antigènes de surface présents sur la membrane plasmique des globules rouges d'un grand nombre d'individus mais pas chez tous ceux-ci. Ceux qui sont dans le cas sont dits **Rh+** et les autres, **Rh -**. Les facteurs Rh déclenchent une vive réponse immunitaire chez les sujets Rh -. Si une mère Rh — porte un fœtus Rh+ et si le sang fœtal fuite dans la circulation maternelle, la mère va produire des anticorps contre les globules rouges fœtaux. Un passage significatif de sang fœtal vers la mère, à travers le placenta, se produit normalement lors de la naissance de sorte que les anticorps qui se constituent ne sont pas présents à temps pour nuire au fœtus qui les a induits. Cependant, si la mère porte un second enfant Rh+, les anticorps anti-Rh peuvent franchir le placenta et détruire les globules rouges fœtaux, déclenchant une anémie chez le fœtus ou le nouveau-né. Cet état est connu sous le nom de **maladie hémolytique du nouveau-né** ou **érythroblastose fœtale**. Cette dernière appellation s'explique par le fait que la destruction des globules rouges peut stimuler une production compensatoire d'un grand nombre d'hématies fœtales nucléées, immatures, appelées **érythroblastes**. Une autre conséquence, parfois fatale, de cette maladie est l'**hydropisie** — ou accumulation de liquide dans le fœtus. En outre, la destruction des globules rouges libère de grandes quantités de bilirubine (produit de la dégradation de l'hémoglobine) dans la circulation fœtale. Cette substance peut se déposer dans le cerveau en formation et y provoquer des lésions, voire la mort.

Les effets de l'érythroblastose fœtale peuvent être prévenus par des transfusions de sang Rh -, chez le fœtus in utero ou chez le nouveau-né, de sorte que les anticorps maternels rencontrent moins de globules rouges à détruire. Une approche plus économique consiste à administrer à la mère Rh — des anticorps anti-Rh immédiatement après chaque naissance d'un enfant Rh+. Ces anticorps détruisent les globules rouges fœtaux Rh+ qui circulent chez la mère avant



Hidden page

nistré à des animaux d'expérience en gestation et dont la descendance est examinée en vue d'y détecter des anomalies. Il est cependant souvent difficile de recueillir suffisamment de données épidémiologiques pour obtenir une réponse claire et les observations fournies par l'animal ne sont pas nécessairement transposables à l'homme. Ces difficultés sont à ajouter à la nature complexe de la tératogenèse. Comme envisagé dans les chapitres précédents, la plupart des défauts congénitaux ont une étiologie multifactorielle c'est-à-dire que leur pathogénie relève de la composition génétique de l'individu tout autant que de l'exposition au tératogène. Une dose identique de celui-ci peut engendrer des anomalies sévères chez un individu et n'avoir aucun effet chez un autre. En outre, des malformations d'une structure donnée ne peuvent habituellement être induites que pendant une **période de sensibilité** qui correspond au moment où cette structure subit sa morphogenèse. Les illustrations des échelles temps, au début de chaque chapitre, précise généralement les périodes de sensibilité des tissus et des organes correspondants. Étant donné que les événements majeurs de l'organogenèse surviennent au cours des huit premières semaines cette période est également celle où le fœtus est le plus vulnérable aux tératogènes.

De nombreux médicaments sont connus pour leurs effets tératogènes ; il s'agit des rétinoïques (vitamine A et ses analogues), de la warfarine, un anticoagulant, de la triméthadione et de la phénytoïne, des anti-épileptiques, ainsi que de bon nombre d'agents chimiothérapiques utilisés dans le traitement du cancer. La plupart des médicaments tératogènes exercent leurs principaux effets durant la période embryonnaire. Cependant, il y a lieu de faire attention, lors de l'administration de certains anesthésiques et d'autres médicaments, même plus tard dans la grossesse ou à terme, étant donné qu'ils sont susceptibles de mettre la santé du fœtus en danger.

Certaines drogues récréatives, comme l'alcool, le tabac ou la cocaïne, sont également tératogènes. Les manifestations du syndrome de l'alcool fœtal ont été décrites dans la section des applications cliniques du chapitre 12. La cocaïne, consommée par un nombre alarmant de femmes enceintes (cette drogue a affecté 300.000 à 400.000 nouveau-nés aux États-Unis, en 1990), traverse effectivement le placenta et peut induire une toxicomanie chez le fœtus. Dans certaines grandes villes des États-Unis, il y a jusqu'à 20 % d'enfants nés de mères ayant eu recours à la cocaïne. Malheureusement, la dépendance fœtale vis-à-vis de la cocaïne peut avoir des effets permanents sur l'individu bien que des travaux suggèrent que l'intervention précoce d'un support affectif et éducatif intense, au cours des premières années de la vie, puisse être utile.

Les femmes enceintes qui utilisent de la cocaïne ont un taux plus élevé de morbidité (maladie) fœtale et de mortalité que les autres. L'usage de la cocaïne est non seulement associé à un faible poids corporel à la naissance mais aussi avec certains troubles développementaux, notamment l'infarctus du cortex cérébral et diverses malformations cardio-vasculaires. Il est cependant souvent difficile d'isoler la cocaïne en tant qu'agent tératogène responsable d'un effet donné étant donné que les femmes qui se droguent avec cette substance ont également tendance à recourir à d'autres produits comme la marijuana, l'alcool, le tabac ou l'héroïne.

Les enfants de mère recourant à la cocaïne peuvent naître prématurément ou drogués. Les mères droguées avec cette substance ont une fréquence très élevée de **travail prématuré**. Celui-ci se produit chez 25 % des femmes admises à l'hôpital pour travail et accouchement et chez lesquelles le dépistage urinaire de cocaïne a été positif, alors qu'il n'est que de 8 % chez celles où ce test s'est avéré négatif. Deux mécanismes ont été proposés pour expliquer comment la cocaïne pouvait induire un travail prématuré. D'une part, la cocaïne, qui est un puissant vasoconstricteur, peut entraîner un décollement des membranes placentaires (séparation prématurée du placenta de l'utérus), en fermant partiellement la circulation sanguine dans le placenta. Le stress oxydant est associé au travail prématuré et les anti-oxydants in vitro peuvent protéger contre des altérations des membranes. D'autre part, il est certain que la cocaïne agit directement sur la contractilité du myomètre (couche musculaire), peut-être en le rendant plus sensible aux signaux qui déclenchent le travail.

LE PLACENTA PRODUIT DES HORMONES STÉROÏDES ET PROTÉIQUES AINSI QUE DES PROSTAGLANDINES

Le placenta produit de grandes quantités d'hormones. Deux de ses principaux produits sont des hormones stéroïdes, la **progestérone** et les **oestrogènes**, qui sont responsables de la poursuite de la grossesse et qui préviennent l'avortement spontané ou le travail prématuré. Comme indiqué dans le premier chapitre, le corps jaune sécrète la progestérone et des oestrogènes au cours des premières semaines de la grossesse. Ce corps jaune dégénère toutefois au cours de la onzième semaine et le placenta reprend son rôle.

Au cours des deux premiers mois de la grossesse, le syncytiotrophoblaste du placenta produit une hormone glycoprotéique, la **gonadotrophine chorionique humaine**, qui supporte l'activité sécrétoire du corps jaune. Du fait que cette hormone est uniquement produite par un tissu fœtal et qu'elle est excrétée dans l'urine de la mère, sa présence est à la base de tests de grossesse. Elle est cependant également sécrétée en abondance par les môles hydatiformes (voir la section des applications cliniques du Ch. 2) et sa persistance, au-delà du deuxième mois peut être indicatif d'une grossesse molaire.

Le placenta produit un très large éventail d'autres hormones protéiques, notamment, pour n'en citer que quelques-unes, la lactogène placentaire, la thyrotropine chorionique humaine, la corticotrophine chorionique humaine, les insuline-like growth factors, la prolactine, la relaxine, l'endothéline et la corticotrophin-releasing hormone. En fait, il devient de plus en plus évident que le placenta élabore beaucoup d'hormones également synthétisées par l'hypothalamus et par l'hypophyse.

La lactogène placentaire humaine est une autre hormone produite par le placenta. Elle convertit la mère, consommatrice d'hydrates de carbone en ordre principal en une utilisatrice d'acides gras, lui permettant ainsi d'épargner les hydrates de carbone au profit de l'enfant qu'elle porte.

Les membranes placentaires élaborent, en outre, des **prostaglandines**, une famille de composés qui exercent diverses fonctions dans différents tissus du corps. Les prostaglandines placentaires apparaissent intimement impliquées dans la poursuite de la grossesse et dans le début du travail. Le signal qui initie celui-ci semble être un abaissement du rapport entre la progestérone et les oestrogènes mais, l'effet de ce signal peut être transmis par une augmentation des taux de prostaglandines produites par le placenta.

LA PRODUCTION ET LA RÉSORPTION DE LIQUIDE AMNIOTIQUE SONT NORMALEMENT SOUS CONTRÔLE ÉTROIT

Comme indiqué dans le chapitre 6, la plicature de l'embryon transforme l'amnios, petite bulle à la face dorsale du disque embryonnaire, en un sac qui entoure complètement l'embryon. À 8 semaines, le sac amniotique en expansion remplit complètement l'ancienne cavité choriale et fusionne avec le chorion. L'expansion de l'amnios est due en grande partie à une augmentation de la quantité de **liquide amniotique**. Le volume de ce liquide s'accroît au cours du septième mois pour diminuer quelque peu au cours des deux derniers mois. À la naissance, le volume normal de liquide amniotique est de l'ordre du litre.

Le liquide amniotique, très semblable, dans sa composition, au plasma sanguin, est produit, à l'origine, par le transport de fluides à travers la membrane amniotique elle-même. Après environ 16 semaines, l'urine fœtale apporte également une importante contribution au liquide amniotique. Si le fœtus n'excrète pas d'urine — soit par agénésie rénale bilatérale (absence des deux reins ; voir la section des applications cliniques du Ch. 6) ou par obstruction du tractus urinaire inférieur (uropathie ; voir la section des applications cliniques du Ch. 10 et ci-dessous) — le volume de liquide amniotique peut être trop faible (état appelé **oligohydramnios**) et, en conséquence, la cavité amniotique peut être trop petite. Pareille situation peut gêner la croissance du fœtus et entraîner différentes malformations congénitales, notamment l'hypoplasie pulmonaire (envisagée dans la section des applications cliniques du Ch. 6).

Comme le liquide amniotique est produit constamment, il doit également être résorbé sans cesse. Ceci est surtout le fait de l'intestin fœtal qui absorbe les fluides déglutis. L'excès de liquide est alors rendu à la circulation maternelle via le placenta. Les malformations qui rendent le fœtus incapable de boire — comme, par exemple, l'atrésie de l'œsophage ou l'anencéphalie (voir les sections des applications cliniques des Ch. 4 et 6) — sont responsables d'un excès de liquide ou **hydramnios** ou **polyhydramnios**.

LE DEGRÉ DE PARTAGE DES MEMBRANES FŒTALES PAR LES JUMEAUX MONOZYGOTES INDIQUE LE MOMENT AUQUEL ILS SE SONT INDIVIDUALISÉS

Les jumeaux qui se forment par séparation d'un seul embryon sont dits **monozygotes** ou **identiques**. Ces jumeaux partagent le même patrimoine génétique et sont identiques dans leur aspect lorsqu'ils grandissent. Les jumeaux **dizygotes** ou **frères**, au contraire, proviennent de deux ovocytes différents produits au cours d'un même cycle menstruel. Les jumeaux dizygotes s'implantent séparément et développent des membranes indépendantes (amnios, chorion et placenta). À l'inverse, les jumeaux monozygotes peuvent partager ou non tout ou une partie de leurs membranes, en fonction du moment plus ou moins tardif auquel l'embryon initial s'est séparé pour donner des jumeaux.

Si la séparation survient au cours de la segmentation — par exemple, si les deux blastomères produits par la première division s'isolent — les jumeaux monozygotes s'implantent séparément, comme des dizygotes, et ne partagent pas leurs membranes (Fig. 15.3). Inversement, si les jumeaux se forment par le partage de la masse cellulaire interne du blastocyste, ils occupent le même chorion mais seront inclus dans des amnios séparés et auront des placentas différents, chacun de ceux-ci se développant autour de son pédicule de fixation (voir Fig. 15.3). Enfin, si les jumeaux naissent du partage du disque didermique, ils occupent le même amnios (voir Fig. 15.3).

Du fait que les membranes fœtales fusionnent lorsqu'elles en sont contraintes par la croissance du fœtus, il n'est pas immédiatement évident si le septum qui sépare des jumeaux ne comprend que des membranes amniotiques (ce qui signifie que les deux jumeaux partagent le même chorion) ou s'il est constitué d'amnios et de chorion séparés (indiquant qu'à l'origine les jumeaux ne partagent pas leurs membranes fœtales). Une indication est fournie par l'épaisseur et l'opacité du septum : les membranes amniotiques sont minces et généralement transparentes alors que les membranes choriales sont épaisses et plutôt opaques.

Dans le placenta des jumeaux monozygotes, les vaisseaux choriaux se connectent, ce qui peut être dommageable pour les fœtus

Les placentas des jumeaux monozygotes se connectent généralement par des anastomoses des vaisseaux choriaux, habituellement par les artères. Le plus souvent, ce partage de la circulation ne pose pas de problème ; mais, si l'un des jumeaux meurt vers la fin de la gestation ou si la pression sanguine de l'un des deux chute significativement, l'autre peut courir un risque. Si l'un des jumeaux meurt, l'autre peut être tué par une **embolie** (obstruction d'un vaisseau sanguin) provoquée par des fragments de tissu qui se détachent du fœtus mort et qui pénètrent dans la circulation partagée. Si la pression sanguine d'un des deux jumeaux chute brusquement, le cœur de l'autre peut défaillir par le fait qu'il doit assurer les deux circulations.

Jusque tout récemment, le seul traitement de ces situations était d'attendre que le jumeau sain soit suffisamment âgé pour avoir une chance de survie en dehors de l'utérus et de pratiquer une césarienne à ce moment. Cependant, les techniques chirurgicales ont progressé et ont rendu possible l'extraction du fœtus mort ou malade afin de permettre à l'autre de se développer normalement. Pareille intervention est toutefois techniquement difficile du fait que les opérations fœtales ont tendance à induire un travail prématuré.

LES TECHNIQUES MODERNES DE DIAGNOSTIC PERMETTENT L'ÉVALUATION DE LA SANTÉ DE L'ENFANT À NAÎTRE

Trois méthodes de diagnostic ont commencé à révolutionner la détection des malformations embryonnaires et fœtales ainsi que les maladies génétiques. Il s'agit de l'**amniocentèse**, de l'**échantillonnage de villosités choriales** et de l'**échographie**.

Au cours de l'amniocentèse, le liquide amniotique est aspiré et examiné

Dans l'amniocentèse, le liquide amniotique est aspiré (habituellement, entre les semaines 14 et 16 de la gestation) à l'aide d'une aiguille implantée à travers la paroi abdominale et soumis à différentes recherches de maladies fœtales. Le liquide amniotique contient des dérivés du métabolisme du fœtus ainsi que des cellules desquamées de celui-ci (probablement des poumons) ou de la membrane amniotique. L'α-fœtoprotéine est, par exemple, un indicateur utile. Des taux élevés de cette protéine peuvent signifier un tube neural anormalement ouvert comme l'anencéphalie ou d'autres défauts de fermeture, tel le gastroschisis. Les cellules fœtales du liquide amniotique peuvent être cultivées et un caryotype peut être préparé en vue de déterminer le sexe du fœtus ou pour détecter des anomalies chromosomiques. La technique de transfert de Southern (voir la section des applications cliniques du Ch. 1) peut être utilisée pour rechercher, dans le génome, la présence ou l'absence de mutations spécifiques responsables de maladies héréditaires. L'amniocentèse a cependant des limites, au début de la grossesse, à la fois parce qu'elle est difficile à réaliser lorsque le volume de liquide est petit et parce qu'un échantillon réduit pourrait ne pas contenir assez de cellules pour effectuer l'analyse.

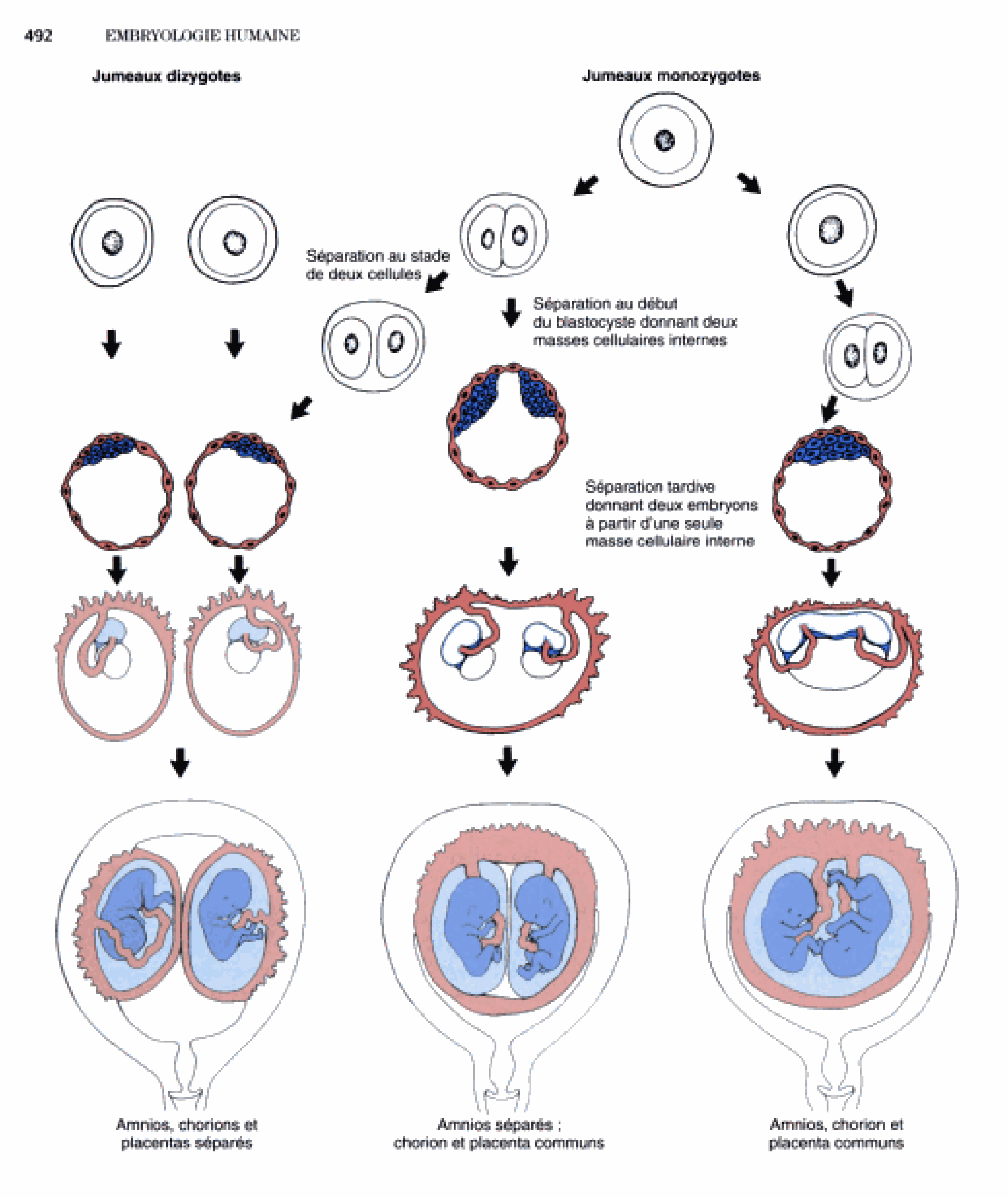


Fig. 15.3 Disposition intra-utérine des différents types de jumeaux. Le degré avec lequel les jumeaux monozygotes partagent leurs membranes placentaires dépend du stade de développement auquel l'embryon unique s'est séparé : si le partage a lieu au stade de deux cellules, les jumeaux se développent isolément, comme des jumeaux dizygotes ; si la division affecte un blastocyste avec deux masses cellulaires internes, les embryons partageront un seul chorion et un seul placenta mais auront des amnios distincts ; si la séparation vient après la constitution de la masse cellulaire interne, les embryons auront le même amnios.

Un prélèvement de villosité choriale fournit des échantillons de cellules plus importants que l'amniocentèse

Dans le prélèvement de villosité choriale, un petit fragment de tissu (10-40 mg) est détaché du chorion à l'aide d'un cathéter introduit par le col utérin ou à l'aide d'une aiguille implantée à travers la paroi abdominale. Le caryotype peut être effectué directement ou après le passage en culture. Un prélèvement de villosité choriale peut être effectué très tôt dans la grossesse et peut fournir suffisamment de tissu pour effectuer le transfert de Southern. Un inconvénient de cette technique peut toutefois provenir du fait que du tissu maternel peut être pris pour du tissu fœtal. Cette erreur peut aboutir à la détermination incorrecte du sexe et, dans les cas les plus défavorables, à une décision d'avortement d'un fœtus qui était tout à fait normal. Ce risque peut être écarté en comparant les cellules cultivées avec celles obtenues par amniocentèse. Le recours au prélèvement de villosité choriale ou à l'amniocentèse est généralement recommandé chez les mères dont l'âge dépasse 35 ans.

L'échographie peut être utilisée pour voir le fœtus in utero

Dans l'échographie, l'intérieur du corps est scruté à l'aide d'un faisceau d'ultrasons (sons dont la fréquence varie de 3 à 10 MHz) et les échos sonores perçus en retour sont analysés par un ordinateur. Etant donné que les tissus de densités différentes réfléchissent les sons différemment, indiquant ainsi les interfaces tissulaires, la distribution des échos peut être utilisée pour déchiffrer la structure interne du corps. La qualité des images fournies par l'échographie s'est accrue rapidement et il est maintenant possible de rendre visible le fœtus en développement et d'identifier de nombreuses malformations. Il est également fait appel à l'échographie pour guider les aiguilles ou les cathéters utilisés lors de l'amniocentèse ou lors du prélèvement d'échantillon de villosité choriale. Dans le passé, ces techniques étaient mises en application sans contrôle, avec un risque réel d'atteindre le fœtus. Il n'y a aucune preuve que les ultrasons altèrent les tissus fœtaux.

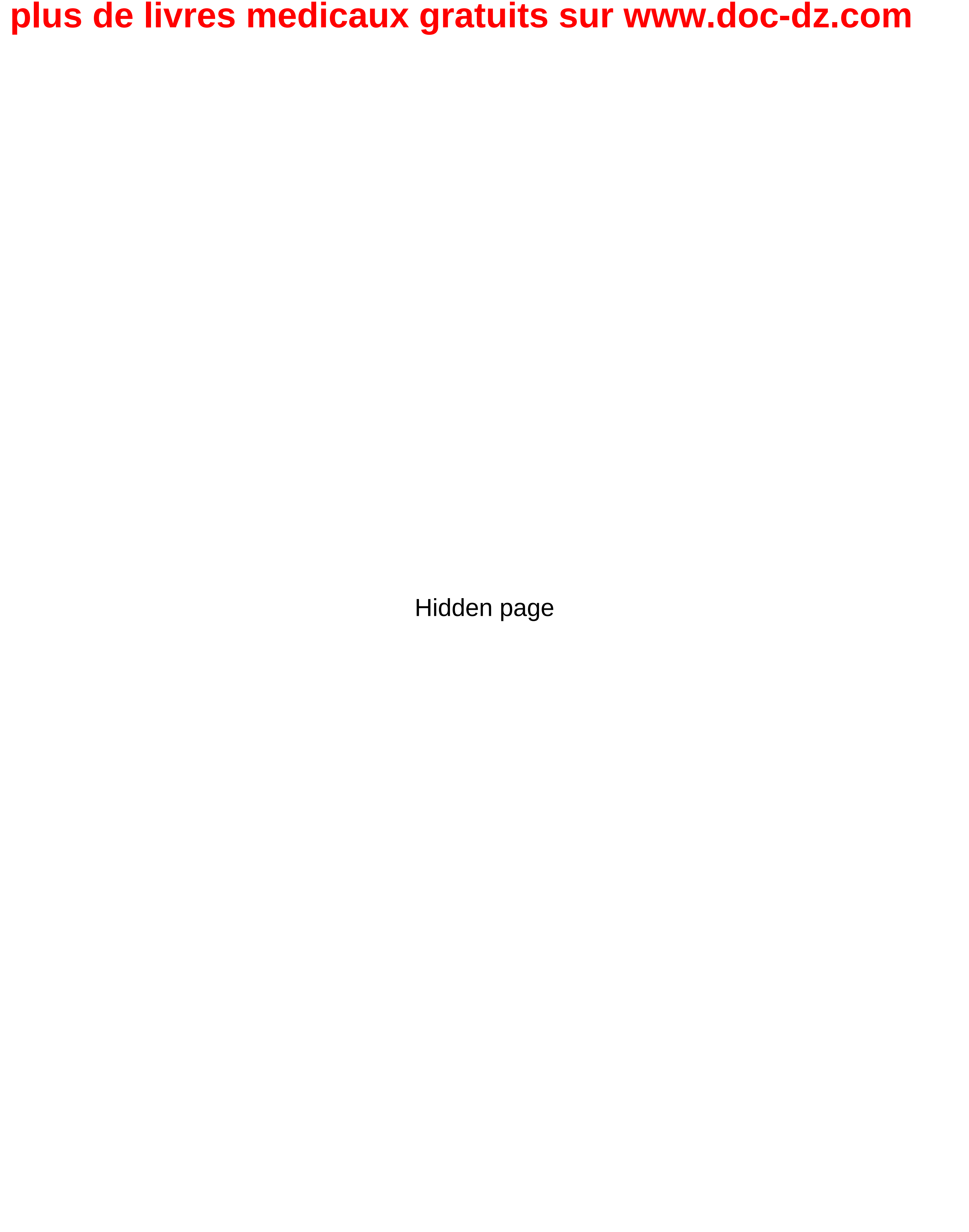
Différents types de présentations ou d'analyses des données échographiques sont utilisés et ont, chacun, des avantages particuliers. L'échographie selon le **mode M** montre les changements de position d'une structure au cours du temps. L'échographie selon le **mode B** (comme l'**échocardiographie à deux dimensions**) fait voir l'anatomie en deux dimensions, en plans, et peut être réalisée en temps réel. L'**échographie Doppler** fournit des informations sur des flux et peut être utilisée pour étudier le schéma de la circulation dans le coeur ou dans les vaisseaux en formation. La miniaturisation de l'électronique, en matière d'ultrasons, a permis le développement de l'**endosonographie**, grâce à laquelle une sonde miniature à ultrasons peut être introduite dans un orifice du corps, comme le vagin, par exemple, et être ainsi placée près de la structure à examiner, permettant une meilleure résolution de l'image.

L'échographie selon le mode B, en temps réel, est la plus fréquemment utilisée pour examiner le fœtus. Une grande variété d'anomalies peuvent être mises en évidence et diagnostiquées à l'aide de cette technique. Il s'agit, notamment, des anomalies crânio-faciales et des membres, des hernies diaphragmatiques, des syndromes de dysgénésie caudale, des tératomes, des cas de spina-bifida ou d'agénésie rénale (Fig. 15.4). Les anomalies du coeur fœtal ou du rythme de celui-ci peuvent également être analysées.

LES PROGRÈS TECHNIQUES EN MATIÈRE DE DIAGNOSTIC ET DE CHIRURGIE POSENT DE NOUVELLES QUESTIONS AUX PARENTS ET AUX MÉDECINS

Si une amniocentèse ou un échantillon de villosité choriale révèle que le fœtus est porteur d'une anomalie génétique conséquente, faut-il provoquer l'avortement ? Si l'échographie montre une malformation suffisamment grave pour entraîner la mort du fœtus et le déformer, faut-il tenter sur lui une cure chirurgicale ? Les réponses à ces questions impliquent plusieurs facteurs, notamment, (1) le risque pour la mère de poursuivre la grossesse, (2) la disponibilité des chirurgiens et les ressources pour cette chirurgie fœtale, (3) le risque de l'intervention pour le fœtus et pour la mère, (4) la gravité de l'anomalie ou de la maladie et (5) l'avantage qu'il y a à effectuer la correction in utero plutôt qu'après la naissance.

Une grande variété d'anomalies fœtales pourraient être corrigées chirurgicalement. Par exemple, une hernie diaphragmatique qui aurait pu provoquer une hypoplasie pulmonaire (voir la section des applications cliniques du Ch. 6) a été traitée par ouverture de l'utérus, reposition des viscères herniés dans la cavité abdominale et réparation du diaphragme fœtal (Fig. 15.5). L'hydrocéphalie consécutive à une sténose de l'aqueduc cérébral (de Sylvius) (voir Ch. 13) peut bénéficier



Hidden page

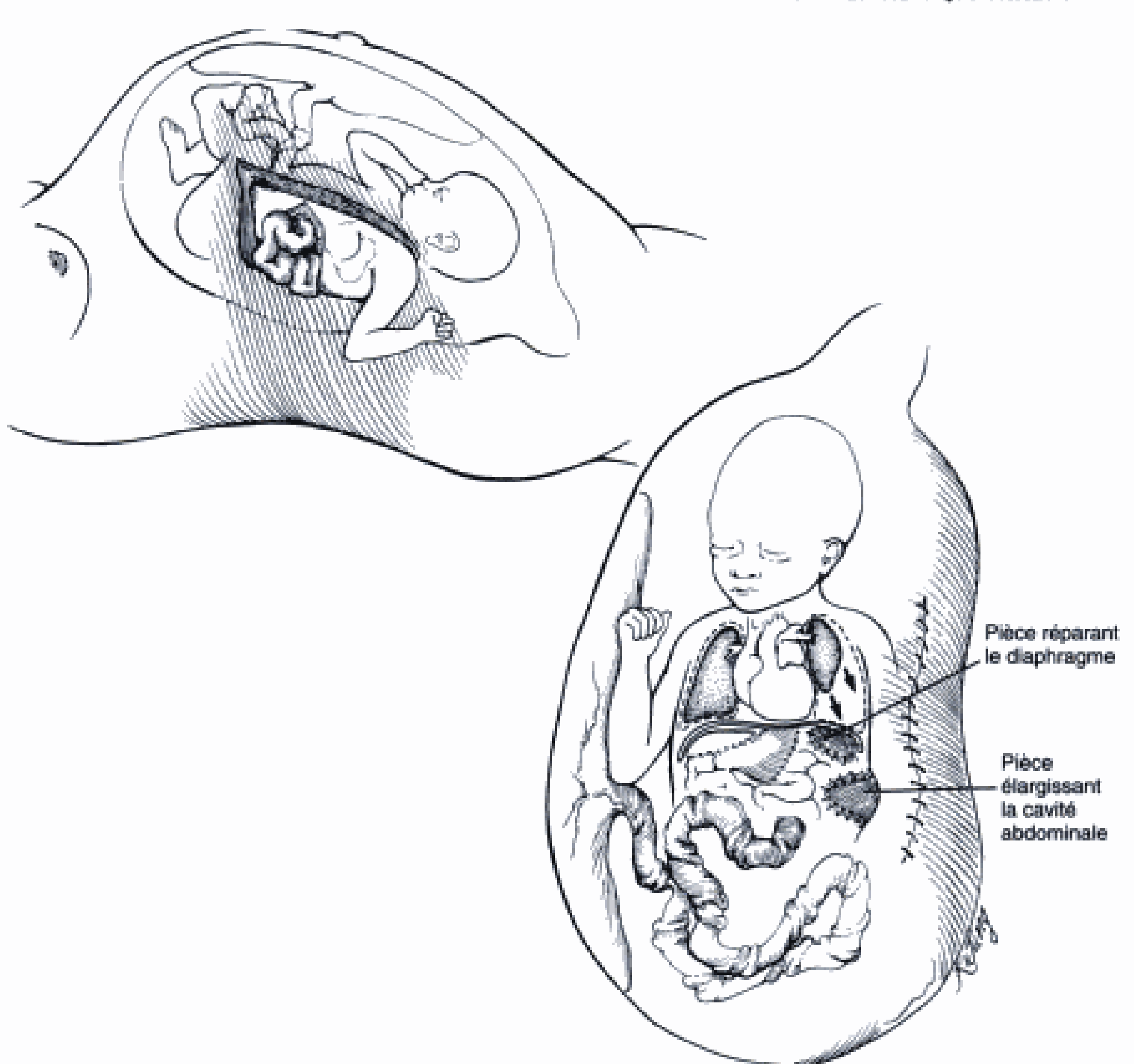


Fig. 15.5 Correction d'une hernie diaphragmatique par chirurgie fœtale. Le fœtus est exposé par une incision des parois abdominale et utérine. Les viscères fœtaux sont retirés de la cavité pleurale gauche et l'ouverture dans le diaphragme est comblée à l'aide d'une pièce de Gore-Tex. Le poumon gauche a ainsi de l'espace pour grandir normalement. Étant donné que la cavité abdominale est trop petite pour contenir les viscères repositionnés, une seconde pièce de Gore-Tex d'agrandissement a été insérée dans la paroi abdominale fœtale. (Modifié d'après Harrisson MR, Adzik NS, Longaker MT, et al. 1990. Successful repair in utero of a fetal diaphragmatic hernia after removal of herniated viscera from the left thorax. N Engl J Med 322 : 1582.)

choriale, le transfert de Southern permettent la détection des mutations et des anomalies chromosomiques chez le fœtus. Y a-t-il moyen de corriger ces erreurs au niveau génétique avant la naissance et ce, de manière à rendre le développement normal ? La réponse à cette question est probablement oui.

La technique d'insertion par mutagenèse a été utilisée avec succès pour corriger des maladies génétiques chez des animaux d'expérience, comme la souris, par exemple, où une mutation dominante empêchait la différenciation normale des cellules sanguines et provoquait de l'anémie. Dans cette expérience, les cellules souches hématopoïétiques primitives (qui produisent les cellules du sang) ont été prélevées chez un mutant et le gène sauvage, normal, a été introduit (transfecté) dans les cellules à l'aide d'un rétrovirus. Les cellules souches « traitées » sont alors rendues à la souris mutante qui, dans l'intervalle, a été soumise à une forte

irradiation pour détruire toutes ses cellules souches. Les cellules « traitées » recolonisent la moelle osseuse de la souris et produisent des cellules sanguines génétiquement normales.

Les maladies génétiques ne sont pas toutes de bons candidats à la thérapie génique. Il a été suggéré, pour qu'il en soit ainsi, qu'une maladie devait répondre aux critères suivants : (1) il devrait s'agir d'une maladie récessive résultant de l'absence de la copie du gène fonctionnant normalement ; (2) le gène doit être susceptible d'être cloné ; (3) le gène ne devrait encoder qu'un seul polypeptide ; (4) le polypeptide ne devrait pas requérir soit un environnement cellulaire spécifique, soit un contrôle précis pour fonctionner ou pour s'exprimer ; (5) la maladie devrait pouvoir être traitée si le polypeptide est exprimé par un type cellulaire autre que celui du tissu atteint et (6) il devrait être possible d'insérer le gène dans un tissu qui peut être retiré sans risque avant d'être replacé dans le corps. Ces critères peuvent paraître décourageants mais, en fait, une longue liste de maladies génétiques y répond apparemment, notamment la déficience en adénosine déaminase, l'acidurie arginino-succinique, la citrullinémie, la maladie de Gaucher type I, la phénylcétonurie ainsi que quelques maladies auto-immunes.

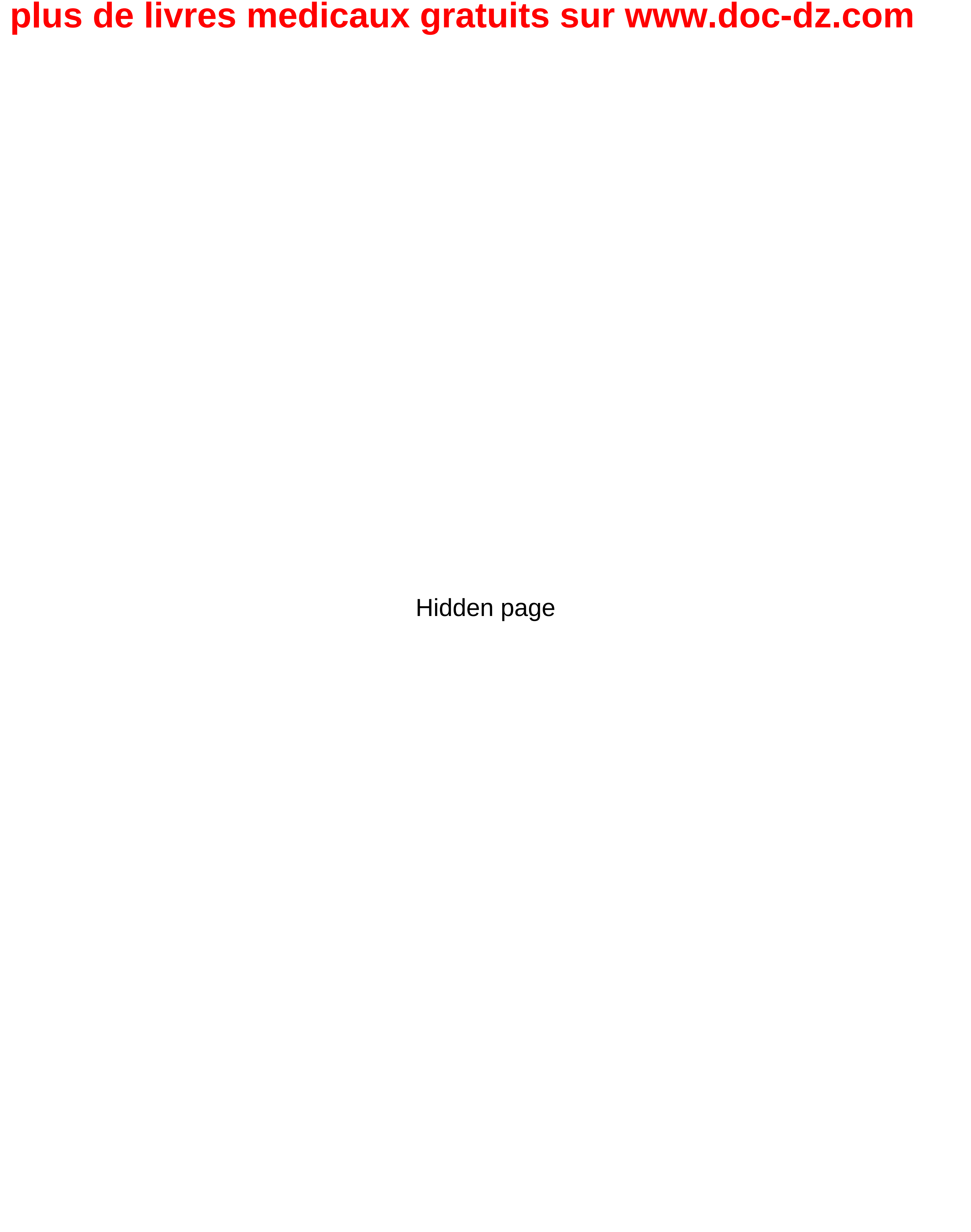
Il doit être possible d'appliquer la technique de la thérapie génique aux maladies du sang en utilisant un procédé appelé **transplantation hépatique fœtale**. Dans une expérience préliminaire, ce procédé a été utilisé pour traiter des fœtus où le diagnostic indiquait des maladies qui altèrent sévèrement les globules blancs du système immunitaire (comme la maladie dont souffrait le garçon dans la bulle) ou la thalassémie (maladie du sang provoquée par une erreur génétique qui empêche la synthèse d'une protéine impliquée dans la production d'hémoglobine). Dans ces cas, les cellules du foie fœtal (le premier et principal organe hématopoïétique) ont été obtenues à partir de fœtus normaux avortés et ont été introduites, à l'aide d'une aiguille guidée aux ultrasons, dans la veine ombilicale du fœtus atteint. Ces cellules ont colonisé le foie avec succès et ont entrepris la synthèse de la protéine manquante, ce qui a corrigé la maladie. Il est facile de transplanter des cellules d'un fœtus à un autre du fait de l'immaturité du système immunitaire à cet âge et qu'il n'y a pas de rejet de tissu étranger. Il est également possible d'utiliser du sang de cordon ombilical qui est une excellente source pour transplanter des cellules souches hématopoïétiques. En outre, il peut y avoir avantage, dans certaines maladies, à corriger, par thérapie génique, les propres cellules de l'enfant récoltées au niveau du cordon ombilical, à les transfecter, les laisser se multiplier puis à les réintroduire, sans risque de rejet. Les avantages de ce sang de cordon (en comparaison avec la moelle osseuse ou le foie fœtal) sont (1) l'absence d'inconfort pendant la récolte, (2) un fort pourcentage de cellules souches viables, (3) leur développement rapide en culture, (4) un fort taux de survie des cellules souches après **cryoconservation**, (5) une maladie de rejet réduite et (6) une transfection efficace avec les gènes corrects. Le sang de cordon ombilical a déjà été utilisé chez de nombreux patients humains pour traiter des maladies potentiellement curables avec des transplantations de moelle osseuse, y compris des formes **combinées d'immunodéficience sévère.**

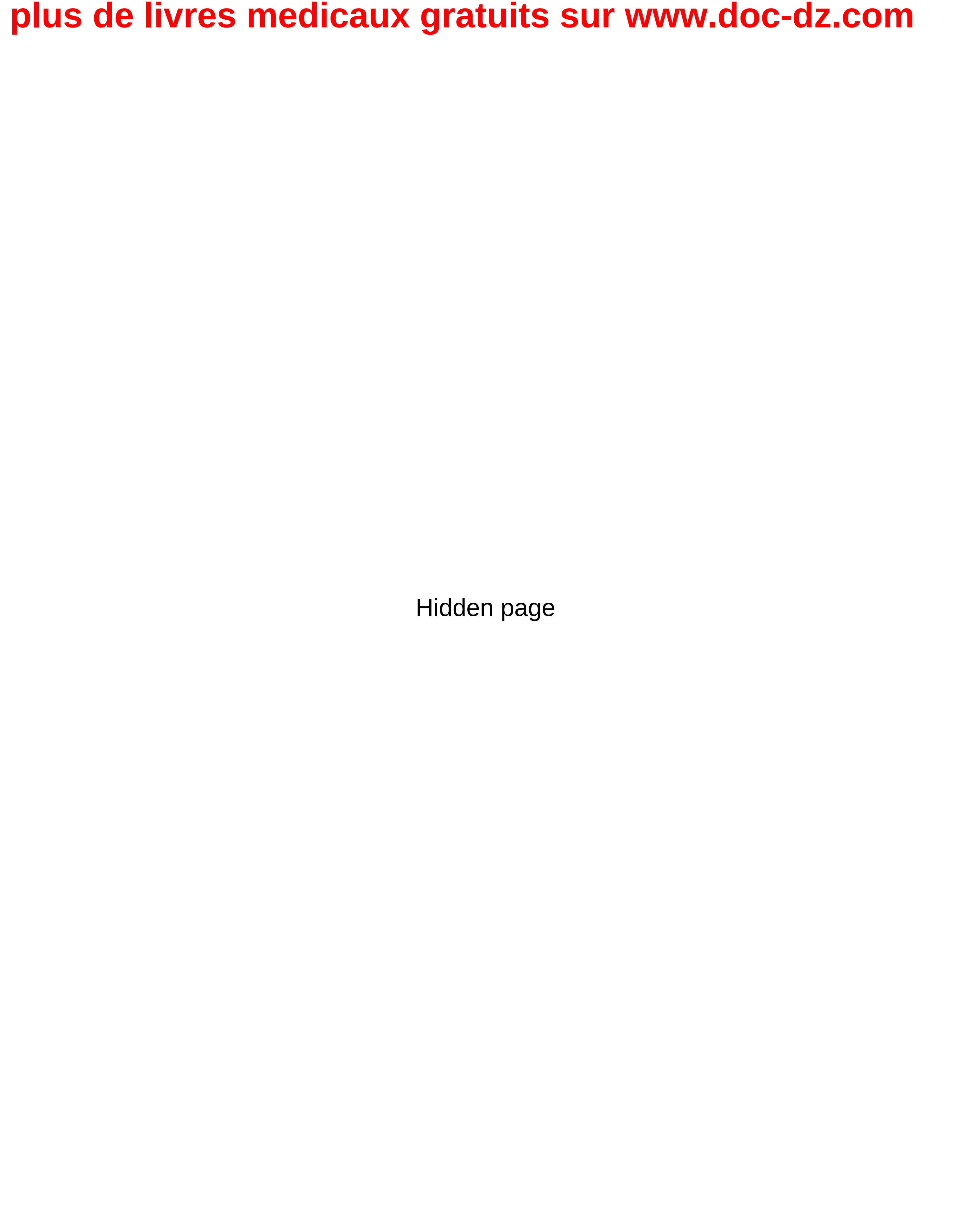
LE CHAMP DE LA BIOLOGIE DÉVELOPPEMENTALE AVANCE À UN RYTHME ÉTOURDISSANT

Les domaines de l'embryologie et de la génétique ont progressé de manière constante depuis l'époque de Brooks, Whitman, Spemann et Mangold, au début du vingtième siècle. Notre compréhension du développement animal et végétal n'a cependant commencé à s'étendre à grands pas qu'au moment où, au début des années 1950, les disciplines comme l'embryologie, la génétique, la biochimie et la cytologie se sont rassemblées en cette science que Paul Weiss fut le premier a appeler **biologie développementale**. Beaucoup de progrès de cette dernière moitié de siècle ont abouti à la compréhension des mécanismes fondamentaux du développement et ont établi le cadre conceptuel de la biologie moderne.

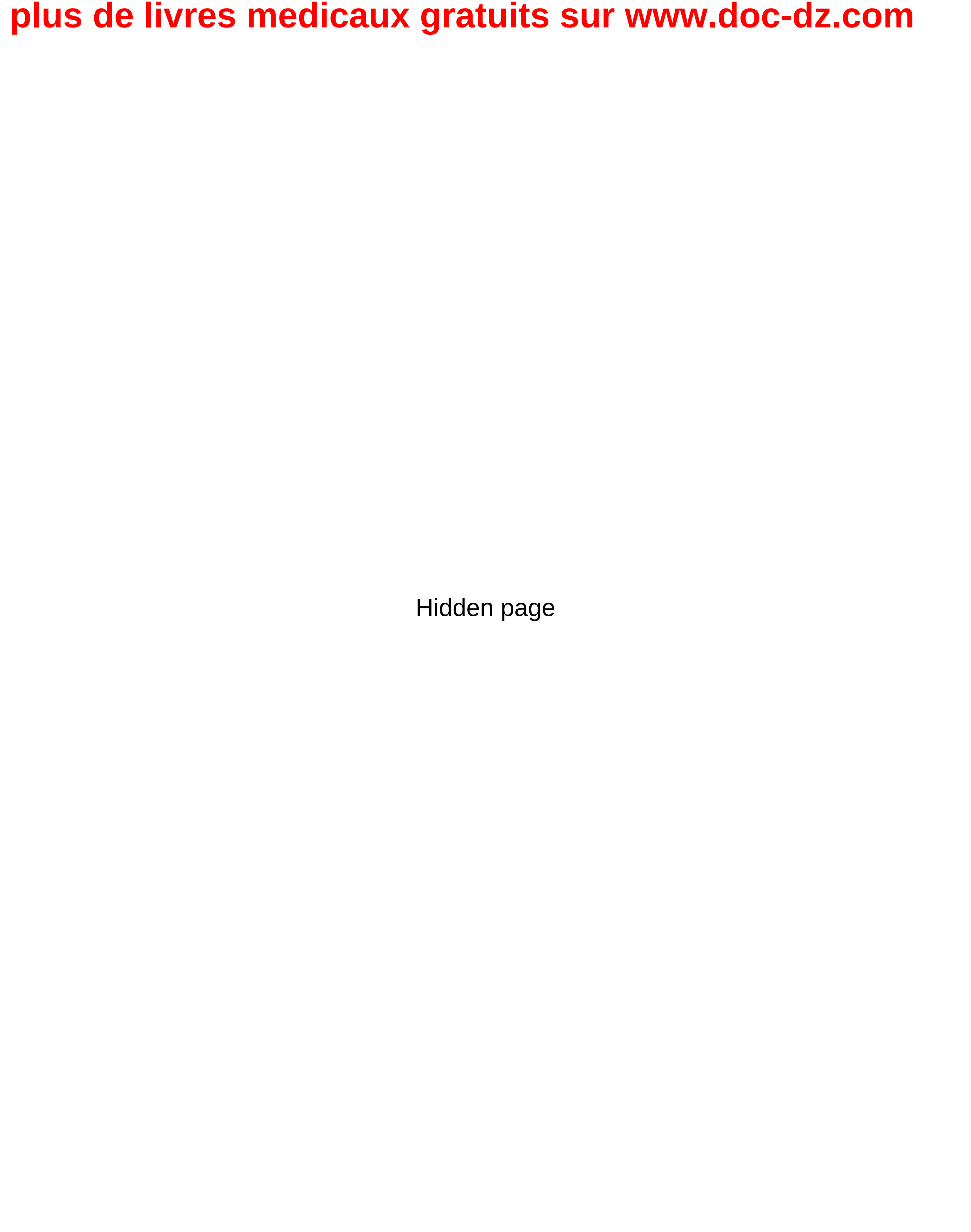
Plus récemment, l'étude du développement des mammifères (y compris la génétique et le développement de l'homme) a avancé de manière impressionnante. Le projet de carte de l'ensemble du génome humain est maintenant complet ; la localisation de pratiquement tous les gènes humains est connue. La technologie de l'ADN recombinant, les agents antisens et les techniques transgéniques ont rapidement mené à la compréhension du contrôle génomique du développement et de la pathogénie de nombreuses anomalies congénitales humaines.

Ces réalisations, avec les observations des décennies précédentes, ont commencé à apporter des réponses aux questions qui concernent la manière dont le développement de l'homme et des mammifères est contrôlée au niveau moléculaire. Il est particulièrement enthousiasmant d'assister au progrès de la compréhension de la signification des gènes majeurs, tels que les *Hox* et les autres gènes régulateurs bien conservés, qui jouent un rôle clef dans la morphogenè-


plus de livres medicaux gratuits sur www.doc-dz.com
Hidden page



plus de livres medicaux gratuits sur www.doc-dz.com
Hidden page



Hidden page

Anse intestinale primaire Au cours de la cinquième semaine, l'intestin moyen forme une anse en épingle à cheveu qui fait hernie à travers l'ombilic.

Aorte ascendante Segment le plus proximal de l'aorte, dérivé du tronc artériel.

Appendice du testicule Petit résidu de l'extrémité proximale du conduit paramésonéphrique chez les mâles.

Appendice épididymaire Petit résidu de l'extrémité crâniale dégénérée du conduit mésonéphrique, chez les mâles.

Aqueduc cérébral Correspond au rétrécissement du ventricule primitif du mésencéphale ; transporte le liquide cérébro-spinal produit par les plexus choroïdes du quatrième ventricule ; sa sténose peut induire de l'hydrocéphalie.

Arcs aortiques Artères paires dérivées de celles qui entourent le pharynx des précurseurs des poissons ; correspondent aux arcs 1, 2, 3, 4 et 6 de ceux-ci, mais se sont modifiés considérablement pour former les gros vaisseaux du thorax.

Arcs branchiaux Contiennent les branchies des poissons ; structures homologues des arcs pharyngiens de l'homme.

Arcs pharyngiens Formations paires de l'embryon humain, issues des arcs branchiaux 1, 2, 3, 4 et 6 des poissons primitifs ; à l'origine des structures faciales et pharyngiennes.

Arrêt méiotique dans la lignée germinale femelle, premier stade Les cellules de la lignée germinale femelle qui commencent leur méiose à la fin de la vie embryonnaire ou au début de la vie fœtale synthétisent de l'ADN et entrent en prophase de la première division méiotique ; les chromosomes se condensent au stade dictyotène puis le processus méiotique s'arrête tandis que le noyau se gonfle de liquide, produisant la vésicule germinale.

Arrêt méiotique dans la lignée germinale femelle, second stade Arrêt méiotique de l'ovocyte primaire au stade de la première prophase méiotique vaincu par un stimulus ovulatoire aboutissant à un ovocyte secondaire arrêté à la métaphase de la seconde méiose ; celle-ci ne s'achève qu'au moment de la fécondation.

Artère nourricière Artère unique, prépondérante, qui se distribue dans la cavité médullaire d'un os long.

Artères axiales Artères centrales des membres, dérivées des septièmes artères cervicales intersegmentaires (membres supérieurs) et des cinquièmes artères lombaires intersegmentaires (membres inférieurs).

Artères intersegmentaires Paires, naissent de l'aorte dorsale ; vascularisent tous les dérivés des somites et les membres (voir **Artères axiales**).

Artères vitellines Initialement, vascularisent la vésicule vitelline ; deviennent les artères principales du tractus gastro-intestinal.

Articulation diarthrodiale (synoviale) Voir **Articulation synoviale.**

Articulation synoviale (diarthrose) Articulation munie d'une cavité tapissée par une membrane synoviale qui contient un liquide lubrifiant permettant la mobilité sans entrave des surfaces articulaires.

Articulation temporo-mandibulaire Apparaît, dans la lignée évolutive, avec l'émergence des mammifères ; remplace l'enclume et le marteau qui étaient utilisés dans la mâchoire inférieure des vertébrés autres que les mammifères.

Astrocytes Cellules gliales du système nerveux central ; un des nombreux types de cellule de soutien, non neuronale, du système nerveux central ; formés par les glioblastes dérivés de la couche ventriculaire du tube neural.

Axe mésodermique Précurseur du bourgeon de membre ; mésoderme de la lame latérale avec une coiffe d'ectoderme.

Axone Prolongement nerveux qui conduit l'influx à distance du corps cellulaire ; fait habituellement synapse avec d'autres neurones ou avec des organes effecteurs.

Axone pionnier Fournit un chemin le long duquel d'autres axones peuvent migrer.

B

Bébé collodion Bébé qui vient au monde avec un « cocon » persistant de périderme qui s'élimine après la naissance ou que l'accoucheur enlève.

Bouchon de fibrine Fibrine coagulée qui se dépose à l'endroit où le blastocyste s'est implanté dans l'endomètre.

Bourgeon bronchique Les trois premières ramifications du diverticule respiratoire sont les bourgeons bronchiques primaire, secondaire et tertiaire, à l'origine, respectivement, des bronches primaires, des lobes pulmonaires et des segments broncho-pulmonaires.

Bourgeon de membre Formé lorsque les somites, dans la région des membres (C5 à C8, L3 à L5), induisent la prolifération, au niveau du flanc, de la somatopleure du mésoderme de la lame latérale ; le bourgeon du membre supérieur apparaît au jour 24 ; celui du membre inférieur, au jour 28.

Bourgeon dentaire Spécialisation de la lame dentaire qui peut être à l'origine de la dentition primaire ou secondaire, en collaboration avec la papille dentaire ; cellules dérivées de la crête neurale et d'un revêtement de mésenchyme dermique, appelé sac dentaire ; à l'origine de l'organe de l'émail de la dent en croissance et de la gaine épithéliale de la racine.

Bourgeon du poil Structure en bâtonnet résultant de l'allongement du germe du poil.

Bourgeon médian de la langue (tuberculum impar) Renflement médian du premier arc pharyngien, largement recouvert par le développement des bourgeons distaux de la langue ; à l'origine d'une petite partie de la région postérieure des deux tiers antérieurs de la langue.

Bourgeon pancréatique dorsal Naît sur la paroi dorsale du duodénum ; forme la tête, le corps et la queue du pancréas après fusion avec le bourgeon pancréatique ventral.

Bourgeon pancréatique ventral Diverticule de l'endoderme qui apparaît juste en dessous du diverticule cystique, sur la paroi ventrale du duodénum, à la

fin de la quatrième semaine ; à l'origine du processus unciné et du conduit pancréatique principal.

Bourgeon pulmonaire Diverticule de l'endoderme de l'intestin primitif antérieur ; se bifurque en bourgeons bronchiques primaires ; à l'origine des bronches et des alvéoles des poumons ; également appelé diverticule respiratoire ou diverticule pulmonaire.

Bourgeon urétérique Naît à partir du conduit mésonéphrique ; s'allonge pour pénétrer dans le blastème métanéphrique ; subit une série de bifurcations pour donner naissance au pelvis rénal, aux calices rénaux majeurs et mineurs ainsi qu'aux tubes collecteurs du métanéphros ; leurs extrémités (ampoules) induisent le développement des unités excrétrices métanéphriques.

Bourgeons distaux de la langue (renflements latéraux de la langue) Recouvrent, par leur croissance, le bourgeon médian de la langue ; donnent naissance à la plus grande partie des deux tiers antérieurs de la langue.

Bourgeons mandibulaires Divisions inférieures du premier arc pharyngien, à l'origine de la mâchoire inférieure et de la lèvre inférieure ; contiennent le cartilage de Meckel.

Bourgeons maxillaires Divisions supérieures du premier arc pharyngien, à l'origine de la mâchoire supérieure et de la lèvre supérieure.

Bourgeons primaires (des glandes mammaires) Excroissances paires de la crête mammaire de l'épiderme ; précurseurs des glandes mammaires.

Bourgeons secondaires (des glandes mammaires) Voir Glandes mammaires.

Bourrelets endocardiques Épaississements, dans le canal atrio-ventriculaire, correspondant à deux régions où la gelée cardiaque est plus épaisse.

Branche dorsale primaire Branche dorsale de chaque nerf spinal qui innerve la peau et les muscles profonds du dos ; contient des fibres motrices, sensitives et sympathiques.

Branche ventrale primaire Branche ventrale de n'importe quel nerf spinal, qui se rend aux muscles antérieurs et latéraux du tronc ainsi qu'aux muscles des membres ; contient des fibres motrices, sensitives et sympathiques.

Bronches terminales Formées après 17 générations de ramification du bourgeon pulmonaire, à partir de la 16e semaine ; entre les semaines 16 et 28, se divisent en deux bronchioles respiratoires ou davantage.

Bronchiole respiratoire Naît des bronches terminales, entre 16 et 28 semaines ; se ramifie pour former les sacs terminaux.

Bulbe du cœur Segment du tube cardiaque primitif, apparent pour la première fois à la fin de la troisième semaine ; son extrémité inférieure forme la plus grande partie du **ventricule droit** ; l'extrémité supérieure constitue un tunnel d'évacuation, le **conotronc,** qui devient ensuite, dans sa partie proximale, le **cône du cœur**, et, distalement, le **tronc artériel,** à l'origine de l'aorte ascendante et du tronc pulmonaire.

Bulbe du poil Formé à partir de la tige du poil, lorsque la papille dermique s'invagine à son sommet.

Bulbes du vagin (sinu-vaginaux) Expansions creuses du tubercule sinusal ; à l'origine du segment inférieur du vagin.

Bulbe olfactif Excroissance du télencéphale, qui apparaît au cours de la sixième semaine, lorsque les axones sensoriels primaires, différenciés dans les placodes nasales, commencent à faire synapse avec les seconds neurones de la voie olfactive ; les axones des cellules olfactives secondaires s'allongent pour donner naissance à la bandelette olfactive ; ils font synapse dans les centres olfactifs des hémisphères cérébraux ; le bulbe olfactif et la bandelette sont également appelés nerf olfactif (I).

C

Calices rénaux majeurs Calices du système collecteur du métanéphros formés après le développement du pelvis rénal, lorsque quatre générations de bifurcations du bourgeon urétérique fusionnent.

Calices rénaux mineurs Formés après les calices rénaux majeurs, lorsque quatre générations supplémentaires de bifurcations du bourgeon urétérique fusionnent ; chacun draine un arbre de tubes collecteurs (pyramide rénale) qui convergent pour former une papille rénale.

Calvaria Os dermiques qui constituent la voûte du crâne.

Canal central (de la moelle épinière) Provient du canal neural ; formé dans celui-ci lors de la neurulation ; contient du liquide cérébro-spinal et se continue par les ventricules cérébraux.

Canal folliculaire Canal limité par les feuillets épidermiques interne et externe du follicule pileux ; contient la tige du poil.

Canal inguinal Déficience, dans la paroi abdominale antérieure, présente dans les deux sexes, consécutive à la pression exercée par le processus vaginal sur l'extension du fascia transversalis et des muscles obliques externe et interne, au niveau des renflements labio-scrotaux.

Canal neural Lumière du tube neural, formée au cours de la neurulation ; devient le canal central de la moelle épinière et les ventricules de l'encéphale.

Canal neurentérique Se forme lorsque le plancher ventral du processus notochordal creux dégénère ; facilite la communication entre la cavité amniotique et la vésicule vitelline.

Canal utéro-vaginal (génital) Cavité unique formée dans l'utérus et le vagin en développement, par fusion des conduits paramésonéphriques (Müller) ; produit la partie inférieure de la lumière vaginale.

Canaux péritonéo-péricardiques Facilitent la communication, à travers le septum transversum, entre la cavité péricardique primitive, supérieure, et la cavité péritonéale, inférieure.

Capsule de Bowman Expansion distale, à paroi mince, de la vésicule rénale qui entoure le glomérule pour former le corpuscule rénal.

Capsule interne Important faisceau de fibres se rendant du thalamus au cortex cérébral ou de celui-ci vers les étages inférieurs de l'encéphale et vers la moelle épinière.



Hidden page

Voir **Épithélium olfactif** et **Bulbe olfactif**.

Cellules souches embryonnaires Proviennent de la masse cellulaire interne, pendant la culture in vitro du blastocyste récupéré du tractus génital ; totipotentes ; produisent des chimères lorsqu'elles sont introduites dans un blastocyste normal.

Cellules souches hématopoïétiques Dérivent de l'ectoderme primaire ; migrent vers la vésicule vitelline, le foie et (peut-être, dans la région aortico-gonado-mésonéphros -AGM), pour former les cellules du sang qui vont, en fin de compte, ensemencer les organes hématopoïétiques de l'adulte (rate, thymus et moelle osseuse).

Cément Sécrétion minéralisée (os modifié) des cémentoblastes ; recouvre la dentine de la racine de la dent.

Cémentoblastes Cellules qui se différencient à partir de la couche interne du mésenchyme du sac dentaire, adjacent à la racine de la dent ; ces cellules sécrètent une couche de cément qui recouvre la dentine de la racine.

Centre tendineux du diaphragme Se forme lorsque le diaphragme se différencie et que les myoblastes du septum transversum migrent à sa périphérie et dans les membranes pleuro-péritonéales.

Centres supérieurs Structures les plus complexes de l'encéphale (cervelet, diencéphale et hémisphères cérébraux) ; ont conservé très peu de traces de l'organisation de la moelle épinière.

Cervelet Centre supérieur, formé par les lames alaires du métencéphale ; contrôle la posture, l'équilibre et l'exécution des mouvements fins.

Chaîne ganglionnaire (également **chaîne sympathique ganglionnaire)** Formée par des cellules de la crête neurale ; se met en place des deux côtés de la moelle épinière, sur presque tous les niveaux ; contient les neurones périphériques du système nerveux sympathique.

Chondrification Processus par lequel les précurseurs mésenchymateux denses du squelette sont transformés en cartilage.

Chondrocrâne Enceinte endochondrale constituant le crâne des protochordés et des premiers poissons ; partie la plus primitive du crâne de l'homme ; actuellement, entre dans la constitution des os de la base du crâne.

Chondrocytes Cellules qui se différencient à partir de la condensation de la lame latérale du mésoderme ; constituent les os des membres, en réponse à des facteurs de croissance.

Chorde du tympan Branche du nerf facial ; contient des fibres afférentes spéciales qui innervent les bourgeons gustatifs des deux tiers antérieurs de la langue.

Chorion Membrane la plus externe de l'embryon, comprenant trois types de tissus, le syncytiotrophoblaste, le cytotrophoblaste et le mésoderme somatopleural extra-embryonnaire.

Chorion lisse Partie anti-embryonnaire du chorion ; a perdu ses villosités, au cours du deuxième mois, pour devenir lisse.

Chorion villeux Région de la paroi du chorion qui s'associe à la déciduale basale ; dans la région de l'implantation ; conserve ses villosités en forme de feuilles d'arbre.

Clitoris Dérive des tubercules génitaux, dans le sexe femelle.

Cœlome extra-embryonnaire Voir **Cavité choriale**.

Collicules inférieurs Se développent à partir des neuroblastes de la lame alaire et qui migrent dans le toit du mésencéphale ; transmettent les influx nés dans la cochlée vers les aires auditives du cortex cérébral.

Collicules supérieurs Renflements pairs, au niveau du toit du mésencéphale, formés par la prolifération des neuroblastes des colonnes alaires ; reçoivent des fibres de la rétine et assurent les réflexes oculaires.

Colonnes cellulaires intermédio-latérales Collections de substance grise contenant les neurones centraux (préganglionnaires) du système nerveux sympathique (T1 à L2).

Commissure antérieure Tractus de fibres nerveuses qui se développe dans la lame terminale, à partir de la partie la plus rostrale du télencéphale, pour connecter les centres olfactifs des hémisphères cérébraux droit et gauche.

Commissure hippocampale (fornix) Tractus de fibres qui se développe dans la lame terminale ; met en connexion les hippocampes droit et gauche des hémisphères cérébraux.

Commissures postérieure et habénulaire Tractus de fibres qui unissent les épithalamus droit et gauche et forment, avec le noyau habénulaire, le trigone habénulaire.

Compaction Dans la morula, polarisation et adhésion des blastomères, augmentant au maximum les contacts intercellulaires ; facilitée par des éléments cytosquelettiques et cytomusculaires.

Complexes tubulo-bulbaires Formés par les cellules de Sertoli pour siphonner le cytoplasme des spermatides, réduisant le rapport cyto-nucléaire au cours de la maturation des spermatozoïdes.

Conduit déférent (conduit spermatique) Conduit génital mâle qui provient du conduit mésonéphrique ; se différencie en réponse à la testostérone.

Conduit lacrymo-nasal Conduit ectodermique qui se met en place dans l'invagination du sillon lacrymo-nasal ; entouré de tissu osseux par l'ossification de l'os maxillaire ; draine les larmes du sac conjonctival vers la cavité nasale.

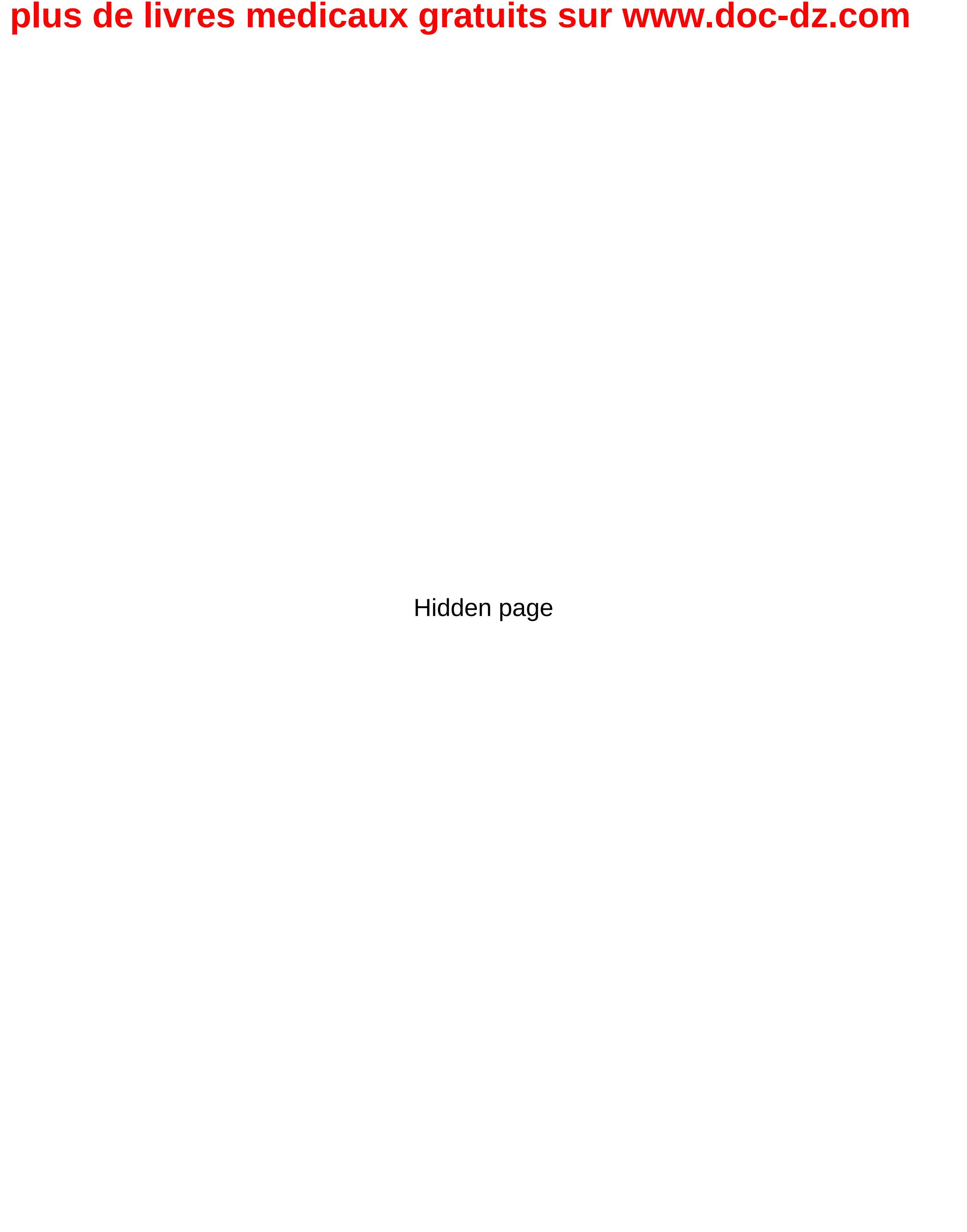
Conduit spermatique (déférent) Provient du conduit mésonéphrique, chez le mâle (voir **conduit déférent**).

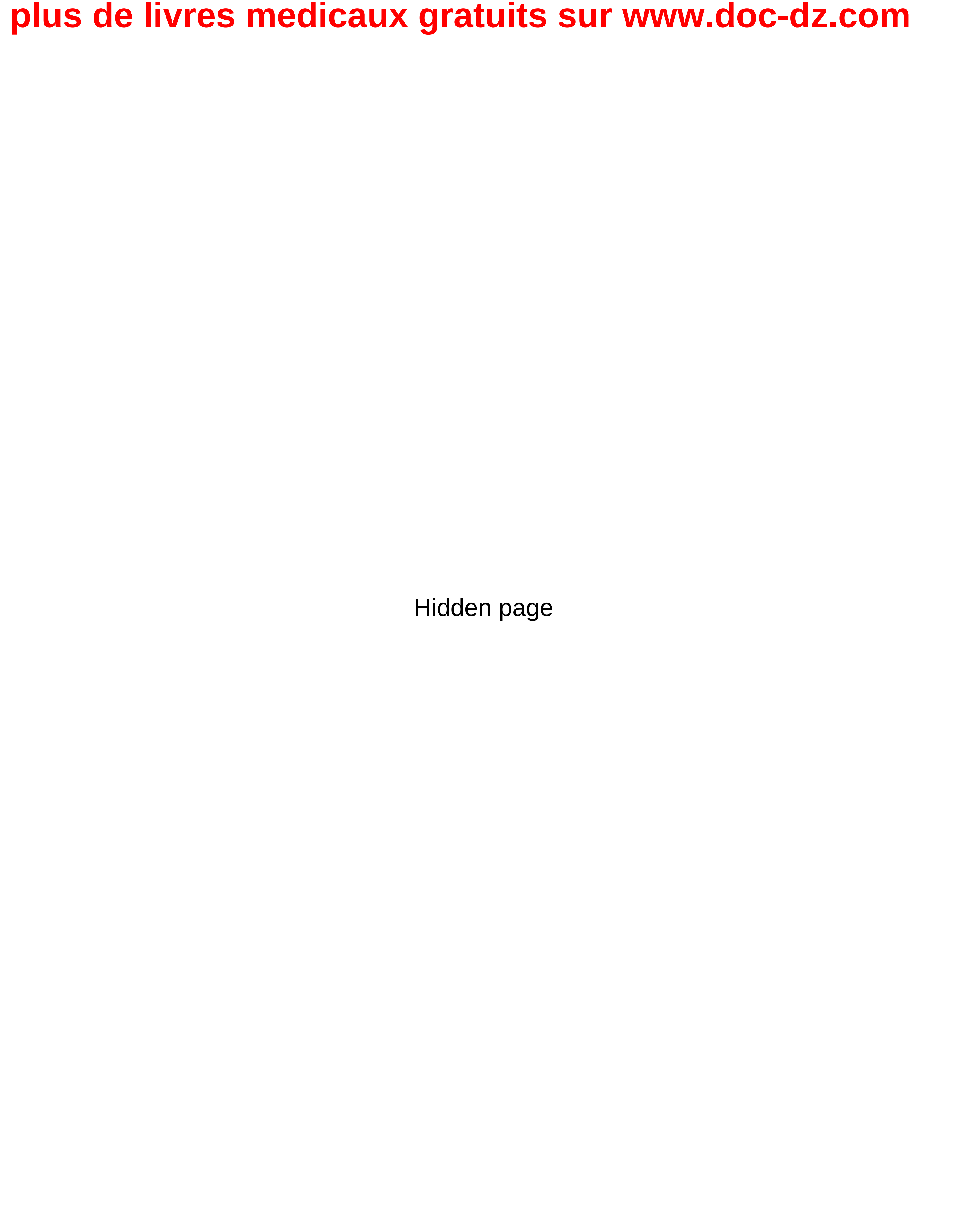
Conduit thyréo-glosse Voir **Glande thyroïde et Kyste thyréo-glosse**.

Conduit vitellin Se forme lorsque la croissance de l'embryon dépasse celle de la vésicule vitelline, stagnante ; la connexion entre celle-ci et l'intestin moyen du tractus gastro- intestinal en formation se réduit à un fin passage.

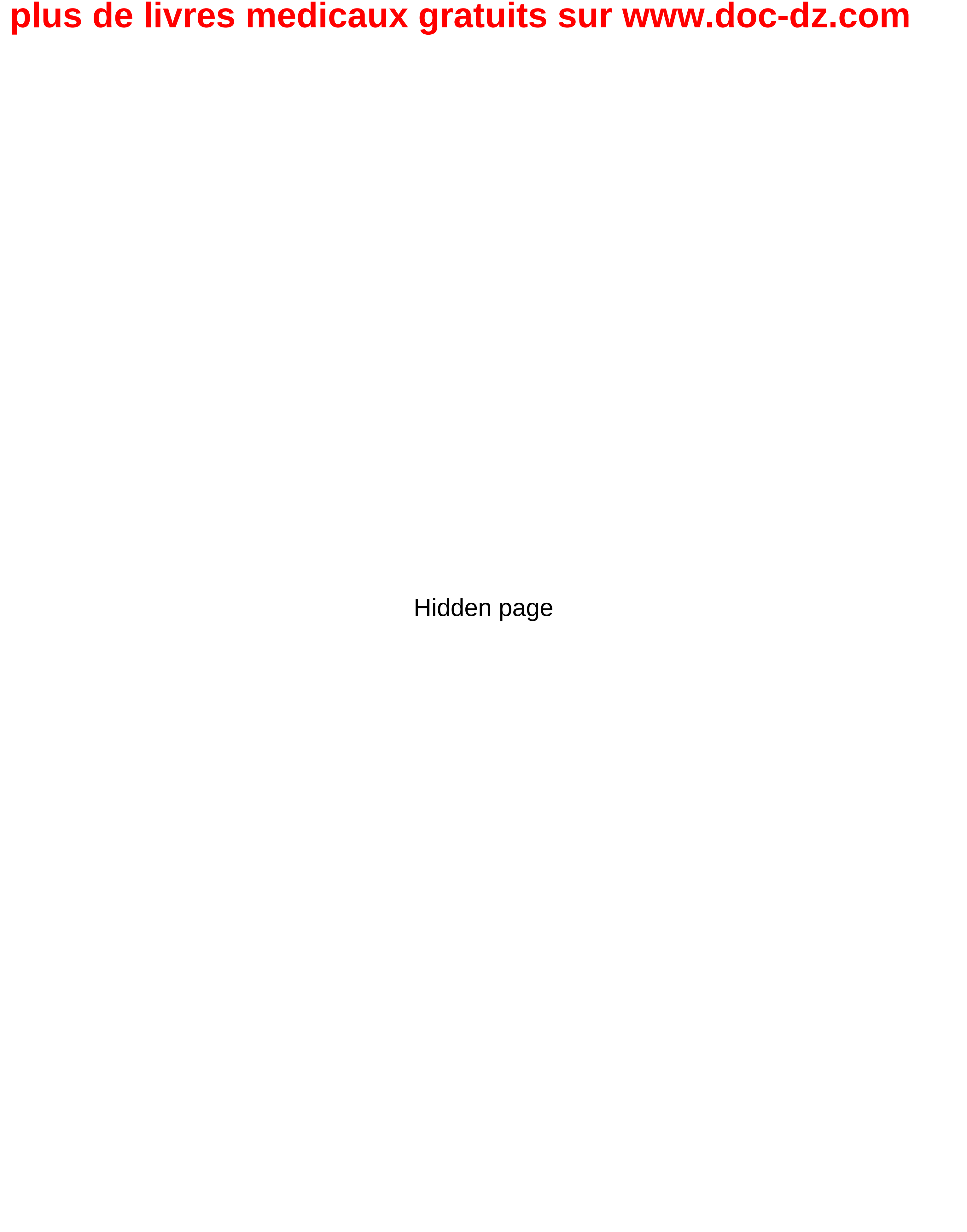
Conduits mésonéphriques (de Wolf) Éliminent l'urine comme première fonction ; excroissance des bourgeons urétériques qui forme le système collecteur des métanéphros ; exstrophie dans la paroi postérieure de la vessie urinaire pour former le trigone vésical ; dégénèrent chez les femelles ; forment les conduits déférents, chez les mâles.

Conduits paramésonéphriques (de Müller) Conduits

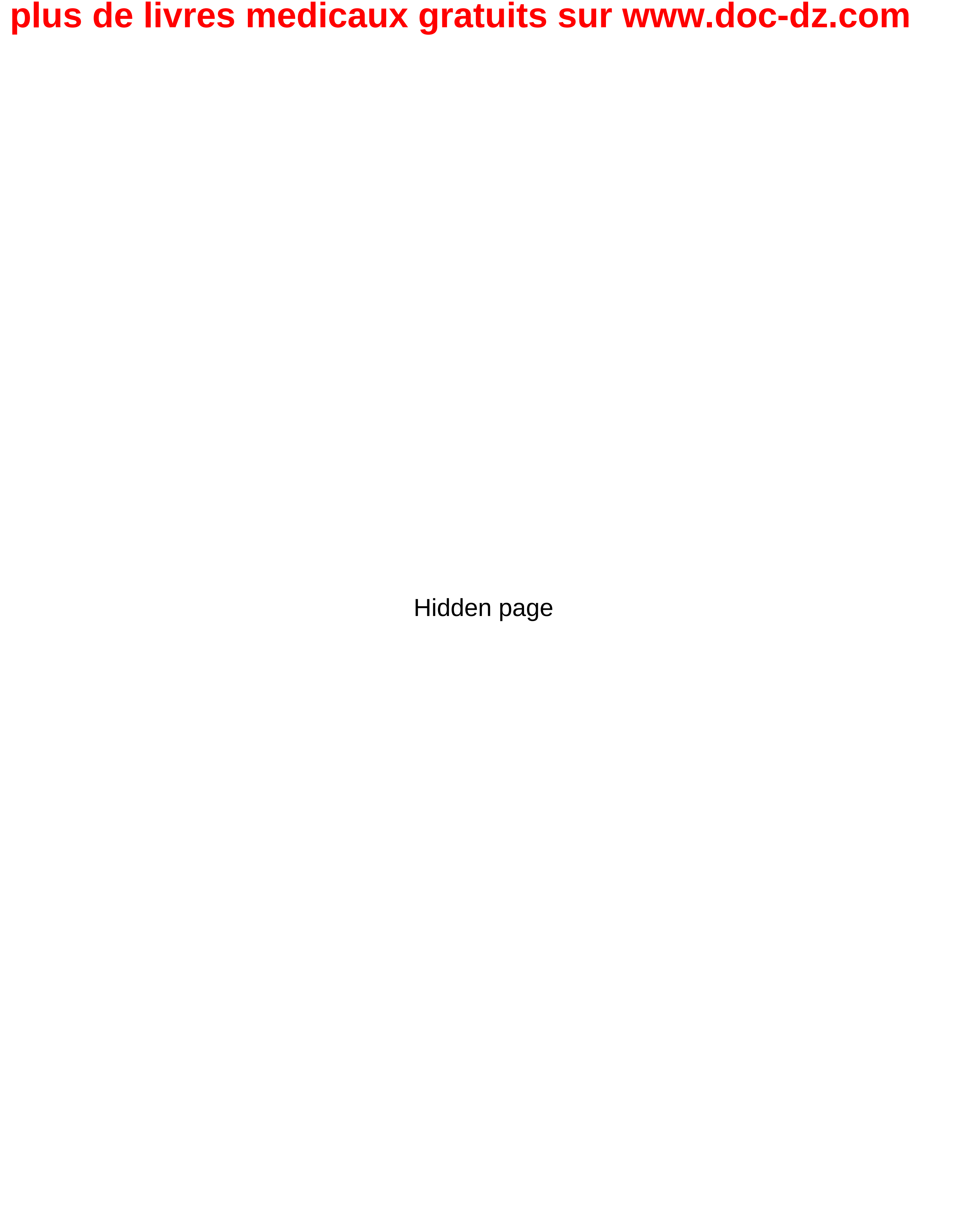

plus de livres medicaux gratuits sur www.doc-dz.com
Hidden page



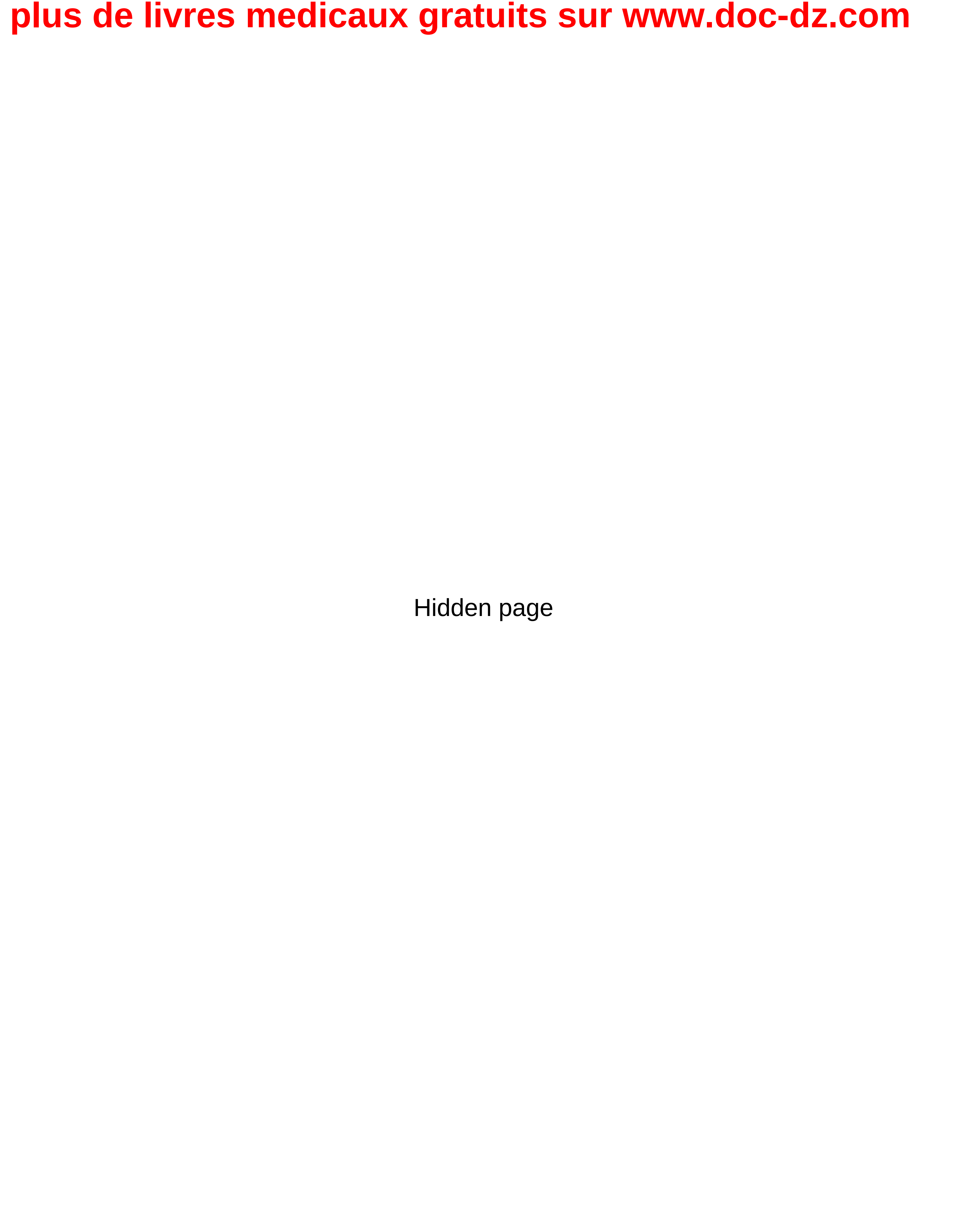
Hidden page



plus de livres medicaux gratuits sur www.doc-dz.com
Hidden page



Hidden page



Hidden page

intervient dans la perception du goût et des sensations générales (nerf crânien VII) ainsi que dans l'équilibre et l'audition (nerf crânien VIII).

Ganglion supérieur du nerf crânien IX (glosso-pharyngien) Assure le relais des sensations générales et spéciales (goût) du nerf glosso-pharyngien vers les noyaux viscéraux afférents ; en rapport avec le nerf glosso-pharyngien ainsi qu'avec le noyau solitaire et son tractus.

Ganglion supérieur du nerf vague (X) Relais des sensations générales, intéroceptives, et spéciales (goût) du nerf vague, respectivement, vers les noyaux afférent général et afférent viscéral ainsi que le noyau du tractus solitaire.

Ganglion vestibulaire du nerf crânien VIII Assure la sensibilité spéciale de l'équilibre ; les neurones proviennent (principalement) de la placode otique ainsi que de la crête neurale.

Ganglions entériques Ganglions inclus dans la paroi du tractus gastro-intestinal, dérivés des cellules de la crête neurale vagale et sacrale.

Ganglions parasympathiques Neurones périphériques du système nerveux parasympathique ; se trouvent dans un des quatre ganglions crâniens (ciliaire [III], sphéno-palatin et submandibulaire [VII] et otique [IX]) ou dans les nombreux petits ganglions disséminés dans les parois des viscères du thorax, de l'abdomen et du bassin (nerf vague [X]).

Gastrulation Processus par lequel l'épiblaste s'invagine au niveau de la ligne primitive pour former les feuillets germinaux primaires, l'endoderme définitif et le mésoderme.

Gelée cardiaque Sécrétion acellulaire du myocarde qui joue un rôle central dans le cloisonnement du coeur et dans la formation des canaux atrio-ventriculaires mais qui disparaît par la suite.

Germe du poil Concentration ectodermique provenant de la couche basale de l'épiderme primitif ; forme le follicule pileux.

Gland (du clitoris ou du pénis) Extrémité distale du clitoris ou du pénis, isolée par le sillon coronaire du reste de l'organe.

Glande pinéale Petite glande, en forme de cône de pin, développée à partir d'une évagination de l'épithalamus.

Glande pituitaire Toit du stomodéum (poche de Rathke) et infundibulum (plancher du diencéphale) ; la poche de Rathke donne le lobe antérieur et la pars intermedia ; l'infundibulum forme la glande pituitaire postérieure (neurohypophyse).

Glandes apocrines Glandes enroulées qui se développent avec les follicules pileux ; disparaissent ultérieurement sauf dans les régions du mont du pubis, de l'aisselle, du prépuce, du scrotum et des petites lèvres ; à la puberté, produisent des sécrétions complexes, transformées par l'activité bactérienne en produits odorants qui peuvent modifier la communication sociale et sexuelle.

Glandes bulbo-urétrales Diverticules de l'endoderme, dans l'urètre pelvien du mâle, qui se forment juste à l'intérieur de la prostate, entre les semaines 10 à 12 ; se mettent en place sous l'influence de la dihydrotestostérone.

Glandes mammaires Glandes apocrines modifiées ; se développent à partir d'une paire d'épaississements épidermiques (crêtes mammaires), qui s'étend de l'aisselle à la région inguinale ; deux bourgeons primaires des glandes mammaires apparaissent au cours de la septième semaine ; de nombreux bourgeons secondaires se développent au quatrième mois ; ils se creusent d'un canal au cours du sixième mois pour former les conduits lactifères ; chaque glande mammaire réunit 15 à 25 conduits lactifères à la naissance.

Glandes parathyroïdes supérieures Tirant leur nom de leur position finale, les glandes parathyroïdes supérieures et inférieures, occupent la paroi dorsale de la glande thyroïde.

Glandes parotides (salivaires) Se développent à partir de l'ectoderme, dans le sillon résultant de la fusion des bourgeons maxillaires et mandibulaires.

Glandes sébacées Apparaissent généralement comme dérivés des follicules pileux, quatre semaines après que le germe du poil ait commencé à s'allonger ; formées dans la plupart des parties du corps ; se ramifient en un système de conduits qui se dilatent en petits acini terminaux ; sécrètent le sébum par un mécanisme holocrine.

Glandes sublinguales (salivaires) Invaginations de l'endoderme, dans le sillon paralingual de la cavité orale.

Glandes sudoripares Apparaissent pour la première fois aux environs de la 20e semaine, comme bourgeons du stratum germinativum ; grandissent dans le derme en formant des glandes non ramifiées mais très pelotonnées ; sécrètent par un mécanisme eccrine ; se rencontrent dans pratiquement toutes les parties du corps à l'exception des mamelons.

Glande thyroïde Naît à la pointe du conduit thyréo-glosse, lorsque celui-ci s'allonge, depuis le foramen caecum de la langue ; l'allongement du conduit thyréo-glosse place la glande thyroïde juste au côté ventral et inférieur du larynx en développement, au cours de la septième semaine.

Glioblaste Produit lorsque cesse la formation des neuroblastes par le neurectoderme ventriculaire du tube neural ; se différencie en cellule gliale.

Globule polaire Trois petits produits des divisions méiotiques inégales, dans la lignée germinale femelle.

Glomérule Petite pelote de capillaires, entourée par la capsule de Bowman du tubule métanéphrique ; forme le corpuscule rénal.

Gonocyte Cellule de la lignée germinale mâle ou femelle, à partir de la méiose, comprenant les oocytes et les spermatocytes primaires, secondaires et définitifs.

Grand omentum Repli du mésogastre dorsal qui entoure le récessus inférieur de la petite cavité péritonéale ; constitue un dépôt de graisse chez l'adulte.

Grande cavité péritonéale Reste de la cavité péritonéale après la formation de la petite cavité.

Gubernaculum Dispositif ligamentaire qui se condense au cours de la septième semaine et qui assure la descente testiculaire chez les mâles ; forme le ligament rond de l'utérus et le ligament ovarique, chez la femelle.

H

Hémimélie Réduction ou arrêt de croissance d'un segment distal de membre.

Hémisphères cérébelleux Représentent les ébauches cérébelleuses des lèvres rhombiques ; sont connectés l'un à l'autre par le vermis.

Hémisphères cérébraux Excroissances en bulle du télencéphale ; apparaissent au jour 32 et s'étendent rapidement pour recouvrir le diencéphale ; initialement à parois lisses mais commencent à présenter des plis (gyrus) séparés par des sillons, dès le quatrième mois ; ces plis continuent à se former tout au long de la vie fœtale ; partie la plus évoluée de l'encéphale.

Hémivertèbre Vertèbre bancale produite lorsque la notochorde manque d'induire le sclérotome ventral d'un côté ; peut entraîner une inclinaison latérale de la colonne vertébrale (scoliose).

Hormone anti-müllérienne (HAM) Membre de la famille des TGF-ß ; produite par les précurseurs des cellules de Sertoli, à la suite de l'expression de la région déterminant le sexe du chromosome Y ; provoque la régression des conduits paramésonéphriques (également appelée **substance müllérienne inhibitrice [SMI]).**

Hydramnios (oligohydramnios) Quantité insuffisante de liquide amniotique dans la cavité amniotique ; peut être dû à une agénésie rénale ou à une uropathie obstructive qui empêche le fœtus d'uriner dans la cavité amniotique.

Hydropisie (Anasarque) Accumulation d'eau dans le fœtus.

Hymen Membrane endodermique qui, initialement, sépare la lumière de la partie inférieure du vagin du vestibule ; habituellement rompue après le cinquième mois de la vie fœtale mais, des débris peuvent persister.

Hypoblaste (endoderme primaire) Couche de cellules qui apparaît avec l'épiblaste lorsque l'embryoblaste se divise ; par la suite, forme l'endoderme extra-embryonnaire.

Hypoderme (sous-chorion) Tissu conjonctif adipeux disposé en dessous du derme.

Hypomère Naît de la division des myotomes, à l'origine des muscles profonds hypo-axiaux de la paroi ventrale et latérale du corps, au niveau du thorax et de l'abdomen.

Hypothalamus Renflement inféro-ventral du diencéphale ; contrôle l'activité endocrine de la glande pituitaire et beaucoup de réponses autonomes ; intervient également dans le système limbique qui règle les mécanismes des émotions et le rythme sommeil/éveil.

Hypothèse de l'affinité chimique Les cônes de croissance des axones montrent une adhérence différentielle pour des molécules sélectivement distribuées dans la matrice extracellulaire.

I

Ichthyose lamellaire Kératinisation excessive de la peau ; celle-ci desquame en plaques ; les bébés sont habituellement viables.

Îlots sanguins Kystes d'angioblastes contenant des hémoblastes ; fusionnent pour former des vaisseaux sanguins dans la vésicule vitelline ainsi que dans la circulation coronaire.

Infundibulum Évagination du plancher du diencéphale apparaissant au cours de la troisième semaine ; à l'origine de la glande pituitaire postérieure (neurohypophyse).

Insémination Dépôt de liquide séminal dans le vagin, au cours du coït ou à l'aide d'un cathéter, dans une insémination artificielle.

Insula Portion du cortex cérébral qui forme le plancher de la fosse cérébrale latérale ; recouverte par la suite par le lobe temporal.

Interzone Région de tissu fibroblastique, dans une ébauche osseuse, à l'origine d'une articulation.

Intestin moyen Région du tube digestif primitif vascularisée par l'artère mésentérique supérieure ; communique directement avec la vésicule vitelline par le conduit vitellin ; à l'origine du duodénum, du jéjunum, de l'iléon, du côlon ascendant et du côlon transverse.

Intestin primitif Se développe depuis l'extrémité crâniale du tube intestinal pour donner l'intestin primitif pharyngien, l'œsophage thoracique et l'intestin primitif abdominal (œsophage abdominal, estomac et moitié supérieure du duodénum).

Intestin primitif abdominal Segment du tractus gastro-intestinal vascularisé par le tronc coeliaque ; comprend l'oesophage abdominal, l'estomac et la moitié supérieure du duodénum.

Intestin postérieur Segment formé par l'extrémité caudale du tube digestif primitif ; vascularisé par l'artère mésentérique inférieure ; à l'origine du tiers gauche du côlon transverse, du côlon descendant et du rectum.

J

Jonction cément-émail Région du collet de la dent qui marque la limite entre le cément de la racine et l'émail de la couronne.

Jumeaux dizygotes (frères) Proviennent de deux oocytes différents ; n'ont aucune membrane fœtale en commun.

Jumeaux identiques (monozygotes) Proviennent d'un même oocyte qui se partage au stade de deux blastomères ou plus tardivement ; possèdent le même matériel génétique ; peuvent ou non partager les mêmes membranes fœtales.

K

Kératinocytes Cellules de l'épiderme produites par le stratum germinativum, à l'origine des trois couches additionnelles superficielles ; le stratum spinosum, le stratum granulosum et le stratum corneum (dans l'ordre de la maturation) ; contiennent de la kératine.

Kyste (sinus) thyréo-glosse Persistance du conduit

thyréo-glosse qui doit normalement dégénérer.

Kystes et fistules auriculaires Peuvent se former lorsque des régions des premières fentes pharyngiennes sont incluses dans la formation du méat auditif externe ; peuvent s'ouvrir dans ce dernier ou dans la région pré-auriculaire, par l'intermédiaire d'une fistule auriculaire.

Kystes cervicaux Produits par la fermeture des deuxième, troisième et quatrième fentes pharyngiennes, suite à l'excès de croissance du second arc ; typiquement, le sinus cervical latéral, transitoire, ne disparaît pas ; il peut se drainer à la peau, par une fistule cervicale externe ; il peut également s'ouvrir dans les tonsilles palatines par une fistule cervicale interne.

Kystes de Gartner Vestiges de l'extrémité inférieure du conduit mésonéphrique, situés dans la paroi du vagin.

L

Labyrinthe ethmoïdal Sinus paranasal ; commence à se former dans l'os ethmoïde et communique avec la cavité nasale par le méat nasal moyen ; achève sa croissance au moment de la puberté.

Lacunes trophoblastiques Cavités qui se forment dans le syncytium trophoblastique au cours de la deuxième semaine ; s'unissent ensuite aux sinusoïdes maternels pour établir la circulation utéro-placentaire.

Lame criblée (os ethmoïde) Os perforé, formé par ossification autour des fibres des bulbes olfactifs en formation.

Lame terminale Endroit où se ferme le neuropore crânial ; s'étend depuis la région du chiasma optique au rostre du corps calleux ; contient les commissure antérieure et hippocampale.

Lames alaires (dorsales) Paire d'épaississements de la substance nerveuse grise, dans la région dorsale du tube neural, au niveau de la moelle épinière et du tronc cérébral ; les cellules qu'elles contiennent sont à l'origine des neurones d'association.

Lames basales (ventrales) Paire d'épaississements de la substance nerveuse grise, dans la région ventrale du tube neural, au niveau de la moelle épinière et du tronc cérébral ; les cellules qu'elles contiennent sont à l'origine des motoneurones somatiques.

Lames dentaires Crêtes en forme de U, de l'ectoderme de surface ; apparaissent dans les mâchoires inférieure et supérieure, au cours de la septième semaine ; chacune d'elles est à l'origine du constituant ectodermique de dix bourgeons dentaires primitifs.

Lames dorsales Fines parois dorsales de la moelle épinière et du tronc cérébral.

Larynx Constitué de cartilages provenant du mésoderme de la lame latérale des quatrième et sixième arcs pharyngiens ; la musculature provient du mésoderme para-axial crânial de ces arcs.

Lèvre rhombencéphalique (du cerveau postérieur) Provient des épaississements des lames alaires ; à l'origine des ébauches cérébelleuses et donc du cervelet ; quelques éléments gris migrent dans le plancher du rhombencéphale pour former le pont et les noyaux olivaires.

Ligament large (de l'utérus) Formé de replis péritonéaux, amené vers la ligne médiane de la cavité pelvienne lorsque les conduits paramésonéphriques se portent l'un vers l'autre pour donner naissance à l'utérus et à la partie supérieure du vagin.

Ligament stylo-hyoïdien Unit la pointe du processus styloïde de l'os temporal à la petite corne de l'os hyoïde ; provient du cartilage de Reichert, dans le deuxième arc pharyngien.

Ligaments périodontiques Dérivent de la couche interne du sac dentaire ; assurent le lien entre la racine de la dent et son alvéole.

Lignée germinale Cellules originaires de l'ectoderme primitif qui migrent dans la vésicule vitelline et se différencient en cellules germinales primordiales, au cours des premières semaines du développement embryonnaire ; ces cellules migrent ensuite dans les crêtes génitales où elles se différencient en gamètes.

Ligne primitive Composée du noeud primitif, de la dépression primitive et du sillon primitif ; se forme au début de la troisième semaine et assure le mécanisme de la gastrulation.

Liquide amniotique Dialysat du sang, sécrété initialement par la membrane amniotique ; à partir de la 16e semaine de gestation, l'urine fœtale représente le constituant principal de ce liquide.

Liquide cérébro-spinal Produit par les plexus choroïdes des ventricules latéraux et des troisième et quatrième ventricules ; la pression intraventriculaire est maintenue constante par équilibre entre la synthèse et la résorption par les plexus veineux de la moelle épinière et les sinus crâniens ; supporte et protège l'encéphale et la moelle épinière.

Lobe antérieur (de l'hypophyse) Voir **Adénohypophyse.**

Lobe postérieur (de la glande pituitaire) Voir **Neurohypophyse.**

Lobes (du cervelet) Subdivision initiale du cervelet ; consiste en lobes antérieur, moyen et flocculo-nodulaire.

Lobes flocculo-nodulaires Lobes les plus postérieurs (et les plus primitifs) du cervelet ; séparés du vermis, plus crânialement situé, et des hémisphères cérébelleux, par la fissure postéro-latérale.

Lobes frontaux Volumineux lobes supéro-latéraux des hémisphères cérébraux, séparés du lobe pariétal, plus postérieur, par le sillon central ; chacun d'eux comprend deux régions principales, une préfrontale (cortex associatif essentiellement) et une précentrale (sensori-motrice).

Lobes occipitaux Lobes postérieurs des hémisphères cérébraux ; séparés des lobes pariétaux par le sillon occipital ; contiennent des aires visuelles sensorielles qui interprètent les informations transmises par les corps géniculés latéraux.

Lobes pariétaux Lobes des hémisphères cérébraux ; séparés en avant, du lobe frontal, par le sillon central, et du lobe occipital, en arrière, par le sillon occipital.

Lobes temporaux Apparaissent d'abord comme une expansion vers l'avant de l'extrémité caudale des hémisphères cérébraux qui se sont allongés au cours du quatrième mois ; interviennent dans l'audition, le langage et la perception.

M

Mandibule Os formé essentiellement d'éléments dermiques qui envahissent le cartilage de Meckel situé dans le bourgeon mandibulaire du premier arc pharyngien.

Masse cellulaire externe (trophoblaste) Formée par les cellules de la morula qui se divisent en dernier lieu et qui restent en périphérie ; constituent la source primaire des membranes placentaires.

Masse cellulaire interne (embryoblaste) Blastomères provenant des premières cellules qui se divisent, au début de la gastrulation, et qui se rassemblent au centre de la morula pour se différencier en embryon (les cellules externes donnent les membranes placentaires).

Marteau Osselet de l'oreille moyenne, dérivé du cartilage de Meckel.

Matrice germinale Voir **Papille dermique du follicule pileux.**

Maturation cytoplasmique (des gamètes) Changement cytoplasmique se produisant pendant le processus de gamétogenèse, dans la lignée des cellules germinales mâles et femelles, aboutissant à transformer celles-ci en gamètes matures.

Maturation méiotique Changements dans les chromosomes et dans l'ADN qui se produisent au cours des deux développements méiotiques.

Maturation nucléaire (gamète) Processus de remaniement nucléaire avec modification du contenu en ADN et du nombre de chromosomes, se produisant au cours de la méiose, sans considération pour les changements cytoplasmiques.

Méat acoustique externe Dérivé de la première fente pharyngienne ; constitué d'un conduit qui s'étend du pavillon de l'oreille à la membrane tympanique.

Mélanocytes Cellules dérivées de la crête neurale qui migrent du tube neural jusque dans l'épiderme, au cours de la sixième ou septième semaine ; sont les cellules pigmentaires des téguments.

Membrane amniotique Entoure la cavité amniotique ; le feuillet interne est formé par les amnioblastes alors que le feuillet externe est du mésoderme somatopleural extra-embryonnaire.

Membrane anale Formée à environ 7 semaines, le long de la membrane urogénitale, lorsque la membrane cloacale est divisée par le septum uro-rectal.

Membrane bucco-pharyngienne Région de la fusion de l'épiblaste et de l'hypoblaste, visible dès la troisième semaine ; disparaît au cours de la quatrième semaine, faisant ainsi communiquer la cavité orale avec le pharynx.

Membrane cloacale Membrane caudale, qui se désintègre au cours de la septième semaine, pour former la limite inférieure du système urinaire et du tractus gastro-intestinal.

Membrane exocœlomique (membrane de Heuser) Dérive des cellules hypoblastiques qui bordent la vésicule vitelline primitive (cavité exocœlomique).

Membrane oro-nasale Voir **Aileron nasal.**

Membrane urogénitale Dérive de l'extrémité antérieure de la membrane cloacale, au cours de la septième semaine, lorsque le septum uro-rectal s'unit à la membrane cloacale.

Membranes pharyngiennes Fines membranes, à trois couches, ectoderme, mésoderme et endoderme, séparant les poches pharyngiennes des fentes pharyngiennes ; la première donne naissance à la membrane du tympan de l'oreille.

Membranes pleuro-péritonéales Se développent à partir des parois postéro-latérales du corps, dans le plan du septum transversum, pour isoler les canaux pleuro-péritonéaux.

Méningocèle Type de spina-bifida dans lequel les méninges s'évaginent à travers un défaut dorsal dans la fermeture du canal vertébral.

Méningo-hydro-encéphalocèle Anomalie de la région occipitale dans laquelle une partie de l'encéphale (ventricule et méninges) s'évagine à travers un défaut consécutif à une ossification inadéquate de la voûte du crâne.

Méningo-myélocèle Forme sévère de spina-bifida dans laquelle un sac ou -cèle (comprenant les méninges et un segment de moelle épinière) fait hernie à travers un défaut dans le canal vertébral.

Ménisque (d'une articulation) Structure fibro-cartilagineuse, en forme de croissant, qui sert à augmenter la concavité d'une surface articulaire.

Mésencéphale Une des trois vésicules primaires de l'encéphale ; également une des cinq vésicules secondaires ; essentiellement un relais central mais contient également des noyaux de nerfs crâniens, des centres visuels et auditifs ainsi que d'autres structures.

Mésentère dorsal Fine membrane péritonéale à laquelle les viscères abdominaux sont suspendus dans la cavité cœlomique ; à l'origine du méso de l'œsophage abdominal, du mésogastre, du grand omentum, du mésentère de l'intestin grêle et des mésocôlons transverse et sigmoïde.

Mésentère ventral Pli du péritoine dérivé du septum transversum inférieur ; initialement, suspend l'œsophage abdominal et l'estomac à la paroi abdominale antérieure ; à l'origine du ligament falciforme, du péritoine viscéral du foie, du ligament coronaire et du petit omentum.

Mésocarde dorsal Méso dorsal du tube cardiaque primitif qui disparaît à la quatrième semaine pour laisser la place au sinus transverse du péricarde.

Mésoderme Couche « moyenne » de l'embryon tridermique provenant de l'épiblaste invaginé lors de la gastrulation, au cours de la troisième semaine, divisé en para- axial, intermédiaire et lame latérale.

Mésoderme extra-embryonnaire Tapisse la vésicule vitelline primitive et la secondaire, au cours de la seconde semaine ; il est admis qu'il provient de l'épiblaste de l'extrémité caudale du disque embryonnaire didermique ; émigre pour former deux couches qui séparent progressivement la cavité amniotique du cytotrophoblaste.

Mésoderme intermédiaire Se situe entre le mésoderme para-axial et celui de la lame latérale, depuis la région cervicale jusqu'à la région sacrale ; est à l'origine des reins embryonnaires et définitifs ainsi que d'une partie du système génital mâle.

Mésoderme de la lame latérale Feuillet mésodermique, latéral au mésoderme intermédiaire ; se partage en mésoderme somatopleural (à l'origine du feuillet séreux pariétal qui tapisse les cavités du corps) et en mésoderme splanchnopleural (qui forme la séreuse qui entoure les viscères).

Mésonéphros Reins « moyens », originaires du mésoderme intermédiaire, dans les régions thoraciques et lombaires ; fonctionnent de la sixième à la dixième semaine.

Métanéphros Reins définitifs qui se mettent en place par les interactions entre le bourgeon urétérique et le blastème métanéphrique de la région sacrale ; montent ensuite jusque dans la région lombaire supérieure.

Métaphyse Région de croissance d'un os long, située entre le cartilage épiphysaire et la diaphyse.

Métencéphale Partie rostrale du rhombencéphale ; à l'origine du pont et du cervelet.

Moelle allongée Partie la plus caudale du rhombencéphale ; provient du myélencéphale et est organisée d'une manière très semblable à la moelle épinière ; cette partie de l'encéphale contient la plupart des noyaux des nerfs crâniens ; agit comme relais entre les centres supérieurs et la moelle épinière ; contrôle la respiration, le battement cardiaque, les mouvements réflexes ainsi que plusieurs autres fonctions.

Monosomie Absence d'un chromosome dans une paire, chez un embryon par ailleurs génétiquement normal.

Mosaïque Constituée d'un mélange de cellules avec des caryotypes différents ; une non-disjonction du chromosome 21 peut survenir dans une seule cellule, au cours de la segmentation ; il en résulte que le fœtus développe une mosaïque de cellules normales et de cellules trisomiques pour le chromosome 21.

Muscles de la mimique Formés par le mésoderme para-axial (somitomère 6), dans le second arc pharyngien.

Muscles intrinsèques du larynx Moteurs des différentes parties du larynx ; modifient la longueur et la tension des plis vocaux et des espaces situés entre ceux-ci ; sont innervés par le nerf laryngé récurrent, branche collatérale du nerf vague, à l'exception du muscle crico-thyroïdien.

Muscles masticateurs Formés par le mésoderme para-axial (somitomère 4), dans le premier arc pharyngien.

Muscles papillaires Spécialisations musculaires de la paroi ventriculaire à laquelle sont accrochés les cordages tendineux des valves atrio-ventriculaires.

Myélencéphale Portion caudale (dernière vésicule secondaire) du rhombencéphale ; donne la moelle allongée qui est organisée de façon très semblable à la moelle épinière.

Myocarde Muscle cardiaque, dérivé du mésoderme splanchnopleural ; entoure le tube cardiaque primitif ; sécrète la gelée cardiaque et est aussi à l'origine du système conducteur.

Myotome Naît lorsque le dermatomyotome se partage ; subit une division ultérieure en épimères et hypomères ; forme également la musculature des membres supérieurs et inférieurs.

N

Néphrotomes cervicaux Structures excrétrices primitives, qui se développent à partir du mésoderme intermédiaire cervical, au début de la quatrième semaine ; ne sont pas fonctionnels.

Nerf abducens (VI) Ne contient que des fibres motrices ; innerve le muscle droit latéral de l'œil.

Nerf facial (VII) Contient des fibres efférentes branchiales, des fibres sensorielles et des fibres efférentes viscérales ; se développe dans le deuxième arc pharyngien ; innerve les muscles de la mimique et assure l'innervation sensitive du palais mou.

Nerf glosso-pharyngien (IX) Innerve les structures qui se développent à partir des tissus constitutifs du troisième arc pharyngien ; contient des fibres efférentes viscérales et branchiales ; fournit l'innervation sensitive générale à la plus grande partie du tiers postérieur de la langue, du pharynx et de l'œsophage supérieur ; contient également des fibres sensitives spéciales (goût) qui conduisent l'influx des papilles circumvallées ; innerve également le muscle stylo-pharyngien.

Nerf grand splanchnique Réunit des fibres préganglionnaires originaires des neurones centraux situés dans la corne intermédio-latérale des niveaux T5 à T12 de la moelle épinière ; rassemblées en un seul nerf qui se distribue au ganglion cœliaque.

Nerf hypoglosse (XII) Se développe en association avec les somites occipitaux ; innerve tous les muscles intrinsèques de la langue, à l'exception du palato-glosse ; est exclusivement moteur.

Nerf laryngé récurrent, branche du nerf vague Fournit l'innervation motrice aux muscles intrinsèques du larynx ; contient également des fibres sensitives pour la muqueuse située en dessous des cordes vocales ainsi que des fibres efférentes viscérales pour la muqueuse trachéale.

Nerf laryngé supérieur, branche du nerf vague Innerve la musculature qui se développe en association avec le quatrième arc pharyngien, comprenant les muscles crico-thyroïdien, élévateur du voile du palais et les constricteurs du pharynx ; assure la sensibilité générale et spéciale (goût) de la partie très postérieure de la langue et la sensibilité générale de l'épiglotte ainsi que de la muqueuse du larynx.

Nerf oculomoteur (III) Assure l'innervation motrice des muscles oculaires suivants : releveur de la paupière supérieure, droit supérieur, droit médial, droit inférieur et oblique inférieur ; fournit également l'innervation parasympathique aux muscles ciliaire et sphincter pupillaire.

Nerf olfactif (I) Voir **Bulbe olfactif.**

Nerf optique (II) Réunit les axones des cellules ganglionnaires de la couche antérieure de la partie

optique de la rétine et qui sortent de l'oeil par le disque optique pour constituer un nerf optique ; achemine les sensations visuelles aux corps géniculés latéraux.

Nerf petit splanchnique Réunit des fibres sympathiques préganglionnaires originaires des neurones centraux situés dans la corne intermédio-latérale des niveaux T10 et T11 ; se distribue aux neurones périphériques situés dans les ganglions aortico-rénaux.

Nerf spinal accessoire (XI) Classé comme efférent branchial étant donné qu'il est situé sur le même plan du tronc cérébral que les colonnes motrices correspondant aux nerfs trijumeau (V), facial (VII), glosso-pharyngien (IX) et vague (X).

Nerf splanchnique le plus inférieur Réunit les axones sympathiques préganglionnaires des neurones situés dans la moelle épinière, à hauteur de T12 ; se distribue aux neurones périphériques situés dans les ganglions associés à l'artère mésentérique supérieure.

Nerf splanchnique lombaire Comprend les axones sympathiques préganglionnaires originaires de la corne intermédio-latérale des niveaux L1 et L2 ; se distribue aux neurones périphériques diffusément répartis dans les ganglions ou le plexus mésentérique inférieur.

Nerf trijumeau (V) Innerve le processus maxillaire et le processus mandibulaire ; contient des fibres efférentes branchiales et de la sensibilité générale ; celle-ci est fournie aux deux tiers antérieurs de la langue, par la division mandibulaire, et aux cavités nasales ainsi qu'au palais primaire et dur, par la division maxillaire.

Nerf trochléaire (IV) Contient des fibres efférentes somatiques pour le muscle oblique supérieur de l'oeil.

Nerf vague (X) Relais de l'information intéroceptive de la trachée, du larynx, de l'œsophage et des viscères thoraciques et abdominaux ainsi que des chémorécepteurs de l'arc aortique et des corps aortiques ; transmet les influx cutanés de l'arrière de l'oreille, du méat acoustique externe, de la face externe de la membrane tympanique et du pharynx ; innerve les muscles striés des quatrième et sixième arcs pharyngiens, les glandes et la musculature lisse du pharynx, du larynx et des viscères abdominaux.

Nerf vestibulo-cochléaire (VIII) Assure la transmission des sensations spéciales en rapport avec l'audition et l'équilibre.

Nerfs crâniens Au nombre de douze paires, chez l'homme ; se développent en association avec le tronc cérébral ; assument diverses fonctions ; sont moteurs, sensitifs ou mixtes ; innervent surtout des structures et tissus de la tête et du pharynx ; le nerf vague (X) fournit des fibres préganglionnaires parasympathiques aux viscères thoraciques et abdominaux.

Nerfs spinaux Naissent à l'endroit où les racines ventrales et dorsales s'unissent pour former des faisceaux contenant des fibres sensitives, motrices et, dans de nombreux cas, des fibres sympathiques postganglionnaires.

Nerfs splanchniques pelviens Formés par les fibres préganglionnaires parasympathiques, issues de la face ventrale de la moelle épinière (S2-S4) ; innervent les ganglions des organes cibles.

Neurectoderme Épithélium neural provenant de l'ectoderme, dans le tube neural.

Neuroblastes Apparaissent lorsque les cellules neuroépithéliales se divisent et se différencient dans le système nerveux central ; s'allongent ensuite et migrent pour former le manteau du tube neural.

Neuroblastes à corbeille Neuroblastes du cortex cérébelleux ; formés au cours de la première onde de production de neuroblastes, par la couche germinale externe du cervelet.

Neuroblastes de Purkinje Formés par la couche germinale interne du cervelet et avec les neuroblastes à corbeille, nés dans la couche germinale externe, contribuent à la constitution de la couche moléculaire du cervelet.

Neuroblastes des grains Naissent de la seconde vague de formation des neuroblastes, à partir de la couche germinale externe du cortex cérébelleux ; migrent vers l'intérieur pour former la couche des grains.

Neuroblastes étoilés Population finale de neuroblastes produite par la couche germinale externe du cervelet en développement ; présents dans les couches moléculaire aussi bien que des grains, du cortex cérébelleux définitif.

Neuroblastes nucléaires primitifs Formés par la couche germinale interne du cervelet, au cours du quatrième mois ; migrent pour donner naissance aux noyaux profonds.

Neurohypophyse (glande pituitaire postérieure) Région de la glande pituitaire formée par l'infundibulum du diencéphale.

Neurones d'association Cellules de la lame dorsale qui se développent pour interconnecter les motoneurones de la lame ventrale avec des prolongements de fibres nerveuses.

Neurones moteurs Se développent dans la substance grise de la lame ventrale de la moelle épinière et du tronc cérébral ; innervés par des axones des neurones d'association et possèdent des axones qui émergent de la moelle épinière par les racines ventrales.

Neurones sensoriels Dérivent des cellules de la crête neurale ; se rassemblent au côté latéral de la moelle épinière, dans les ganglions de la racine dorsale ; forment, à la fois, les axones et les dendrites qui innervent, respectivement, les neurones d'association des colonnes grises dorsales et les organes cibles ; peuvent également concerner les ganglions associés aux nerfs crâniens V, VII, IX et X ainsi qu'aux neurones spéciaux de la rétine, du nez et des oreilles ; peuvent également s'appliquer, de manière plus ténue, aux neurones d'association des colonnes grises dorsales (sensitives) de la moelle épinière et du tronc cérébral.

Neuropores crânial et caudal Ouvertures qui apparaissent lorsque le tube neural se met en place, au moment où celui-ci se ferme, les deux ouvertures deviennent progressivement plus petites et disparaissent, respectivement, aux jours 24 et 26.

Neurulation Processus d'invagination de la plaque neurale et fermeture des neuropores crânial et caudal

pour donner naissance au tube neural.

Neurulation secondaire Processus aboutissant, par l'éminence caudale, à la formation de la moelle épinière caudale et du filum terminale.

Nœud atrio-ventriculaire (NAV) Centre secondaire de la régulation du rythme cardiaque, situé dans le bourrelet endocardique supérieur ; reçoit des influx du noeud sinu-atrial (NSA) pour contrôler la contraction des ventricules.

Nœud primitif Bourrelet d'ectoderme autour de la dépression primitive, à l'extrémité crâniale de la ligne primitive ; forme le processus notochordal.

Nombre N Utilisé dans les descriptions des cellules en méiose ou en mitose ; indique le nombre de copies de chaque brin d'ADN que possède la cellule.

Notochorde Cylindre solide qui se forme lorsque la plaque notochordale se détache de l'endoderme ; ultérieurement, induit le développement de la moelle épinière et des corps vertébraux.

Noyau ambigu Situé dans la partie caudale de l'encéphale postérieur ; fournit les fibres efférentes branchiales aux nerfs crâniens IX, X, XI.

Noyau d'Edinger-Westphal Contient les fibres ganglionnaires parasympathiques qui innervent les neurones postganglionnaires contenus dans le ganglion ciliaire ; ceux- ci innervent le muscle sphincter pupillaire de l'iris et les cellules musculaires lisses du corps ciliaire.

Noyau dorsal du nerf vague Contient les fibres préganglionnaires parasympathiques des neurones qui innervent les viscères.

Noyau habénulaire Formé dans l'épithalamus ; peut fonctionner comme relais des voies olfactives, somatiques et afférentes viscérales.

Noyaux basaux (des hémisphères cérébraux) Masses hétérogènes de noyaux situés, sous le cortex, dans les hémisphères cérébraux ; comprennent le corps amygdaloïde, les noyaux caudé et lenticulaire.

Noyaux cérébelleux (denté, globuleux, emboliforme, fastigial) Amas neuronaux, pairs, du cervelet, formés par la couche granulaire interne ; relais de toutes les afférences cérébelleuses.

Noyaux d'association (des nerfs crâniens) Concentrations neuronales, formées par la substance grise des lames alaires du tronc cérébral ; associés aux nerfs crâniens V, VII, VIII, IX et X.

Noyaux du pont Formés par la substance grise des lames alaires qui ont migré dans la région ventrale du tronc cérébral.

Noyaux olivaires Noyaux rhombencéphaliques dérivés de la substance grise de la lame alaire qui ont migré dans les régions ventrales du rhombencéphale ; les axones de ces cellules se portent vers l'arrière.

Noyaux salivaires Innervent les glandes salivaires et lacrymales via les nerfs VII et IX.

Nucléus pulposus Région centrale du disque intervertébral, provenant directement de la notochorde ; le tissu original peut être remplacé par des cellules de l'anneau fibreux au cours de l'enfance.

O

Odontoblaste Cellule dérivée de la crête neurale, provenant de la papille dentaire ; sécrètent de la dentine non minéralisée (prédentine), au cours du septième mois ; la prédentine se calcifie pour former la dentine.

Oligodendrocytes Cellules de soutien du système nerveux central ; proviennent des glioblastes de la couche ventriculaire ; à l'origine de l'enveloppe lamellaire de myéline qui entoure les axones dans le système nerveux central.

Oligohydramnios Voir **Hydramnios.**

Oocyte définitif ou spermatocyte (spermatide) définitif État haploïde définitif (1N) ; spermatocyte et oocyte qui ont achevé leurs divisions méiotiques.

Oocyte primaire ou **spermatocyte primaire** Au cours du stade préparatoire de la première division méiotique, l'oogonie et la spermatogonie sont transformées, respectivement, en oocyte primaire et en spermatocyte primaire.

Oocyte secondaire ou spermatocyte secondaire Produits de la première division méiotique ; sont haploïdes 2 N.

Oogonie Se différencie directement à partir des cellules germinales primordiales ; cellules souches à l'origine de la lignée germinale femelle.

Oreillette droite définitive Cavité du coeur formée par incorporation du sinus veineux dans la paroi postérieure de l'oreillette primitive.

Oreillette gauche définitive Cavité du coeur formée par l'incorporation des veines pulmonaires dans la paroi postérieure de l'oreillette primitive.

Oreillette primitive Apparaît comme une petite dilatation du tube cardiaque primitif, au cours de la quatrième semaine ; forme l'auricule droite lorsqu'elle est déplacée vers la droite, par incorporation du sinus veineux droit, et l'auricule gauche, lorsqu'elle est attirée vers la gauche, par incorporation des veines pulmonaires.

Organe de l'émail Se différencie à partir de la lame dentaire ; comprend un épithélium adamantin interne et un externe, avec une couche intermédiaire d'émail ou réticulum étoilé, avec des cellules d'aspect étoilé enrobées dans une matrice extracellulaire ; l'épithélium adamantin interne sécrète l'émail.

Organe intrapéritonéal Organe suspendu dans la cavité péritonéale par un méso.

Organe rétropéritonéal Enveloppé dans la sous-séreuse péritonéale qui tapisse la paroi postérieure du corps et situé derrière le péritoine pariétal et, d'un certain point de vue, occupe une cavité du corps.

Organe secondairement rétropéritonéal Semble être rétropéritonéal ; initialement intrapéritonéal qui, secondairement, fusionne avec la paroi abdominale.

Organes circumventriculaires Spécialisations de l'épendyme du troisième ventricule ; comprennent l'organe subfornical, l'organe vasculaire de la lame terminale et l'éminence médiane ; peuvent sécréter du matériel dans le liquide cérébro-spinal à partir des tissus nerveux ou vasculaires.

Os de membrane (os du crâne) Proviennent de l'armature dermique des poissons osseux ; forment la voûte du crâne comprenant l'os frontal, les os pariétaux et la partie supérieure de l'écaille del'os

voûte du crâne comprenant l'os frontal, les os pariétaux et la partie supérieure de l'écaille de l'os occipitale ; ont également envahi les cartilages du squelette facial pour donner naissance à la plus grande partie de l'os maxillaire, à l'os zygomatique, à l'écaille de l'os temporal ainsi qu'à la mandibule.

Os hyoïde Os qui se développe à partir du second arc pharyngien (cartilage de Reichert) et du troisième arc ; stabilise la langue et le larynx.

Os maxillaire Chez les poissons primitifs, essentiellement formé par le cartilage palato-ptérygo-carré ; chez l'homme, est surtout d'origine dermique.

Os périotiques (pétromastoïdiens) Dérivent du mésenchyme de la capsule otique ; forment le labyrinthe osseux qui contient l'oreille interne.

Os sphénoïde Dérivé des cartilages hypophysaires ; les grandes et les petites ailes proviennent de la capsule optique.

Os zygomatique Os de la mâchoire supérieure qui se développe dans le processus maxillaire ; composé d'os dermique qui a remplacé le palato-ptérygo-carré à cet endroit.

Osselets de l'oreille Trois petits os (marteau, enclume, étrier), suspendus dans l'oreille moyenne des mammifères, transmettent les vibrations du tympan à la fenêtre ovale de la cochlée.

Ossification endochondrale Ossification d'un précurseur cartilagineux.

Ossification membraneuse Tissu osseux qui se développe dans le mésenchyme, en absence d'un précurseur cartilagineux.

Ostium primum Ouverture, dans le septum primum, qui se ferme lorsque celui-ci fusionne avec le septum intermedium.

Ostium secundum Se met en place par mort cellulaire programmée (apoptose), dans la région supérieure du septum primum, lorsque l'ostium primum se ferme.

Ouraque (ligament ombilical médian) Vestige résultant de l'oblitération de l'allantoïde ; constitue rarement un résidu perméable.

Ouverture médiane (foramen de Magendie) Ouverture unique, médiane, au niveau du toit du quatrième ventricule ; permet au liquide cérébro-spinal de passer de ce dernier dans les espaces subarachnoïdiens du tronc cérébral et de la moelle épinière.

Ouvertures latérales (Foramens de Luschka) Facilitent le passage du liquide cérébro-spinal du quatrième ventricule dans les espaces subarachnoïdiens du tronc cérébral et de la moelle épinière.

P

Palais dur Se forme à la suite de la fusion des processus palatins, lorsque le mésenchyme s'ossifie dans la région antérieure.

Palais mou Partie la plus postérieure du palais secondaire ; contient un muscle qui se différencie à partir du mésenchyme qu'il contient.

Palais primaire Extension dorsale, courte, du processus intermaxillaire ; s'unit au processus palatin (palais secondaire), dans la région du foramen incisif.

Papille dermique du derme Évagination de la couche papillaire du derme qui s'engrène avec les crêtes épidermiques sus-jacentes pour former le dessin des crêtes et des plis externes de la peau.

Papille dermique du follicule pileux Mésenchyme qui s'invagine dans la pointe de la tige du poil, transformant celle-ci en bulbe du poil ; la couche d'ectoderme proliférative qui la recouvre forme la matrice germinale à l'origine de la tige du poil.

Papille rénale Convergence des conduits collecteurs d'une seule pyramide rénale au niveau d'un calice rénal mineur.

Papilles dentaires Concentrations de mésenchyme, dérivées des cellules de la crête neurale en migration, qui se forment, sous l'ectoderme superficiel des mâchoires supérieure et inférieure, respectivement, et stimulant dix centres de croissance dans chaque lame dentaire ; à l'origine d'un bourgeon dentaire primaire.

Paradidyme Vestiges dégénérés des tubules mésonéphriques paragénitaux, dans le système mâle (voir **Tubules mésonéphriques paragénitaux).**

Paroophoron Vestiges des tubules mésonéphriques paragénitaux, chez les femelles ; dispersés dans le mésovarium.

Pédicule embryonnaire Importante masse de mésoderme somatopleural extra-embryonnaire qui unit la cavité amniotique au cytotrophoblaste et qui deviendra le cordon ombilical.

Pelvis rénal Large espace du hile du rein en développement ; formé par la bifurcation initiale du bourgeon urétérique.

Pénis Phallus mâle dérivé du tubercule génital et de la fusion des plis urétraux.

Périderme Au cours de la quatrième semaine, l'ectoderme de surface prolifère pour produire la couche épidermique superficielle ; desquame habituellement à la 21e semaine ; avec les sécrétions des glandes sébacées, produit un revêtement imperméable, le vernix caseosa.

Période critique de sensibilité Période pendant laquelle un organe ou un système d'organes est sensible aux effets des agents tératogènes.

Période embryonnaire Classiquement décrite comme la période où la plupart des organes se développent, entre la fin de la troisième semaine et la huitième semaine.

Période fœtale De la fin de la huitième semaine à la trente-huitième semaine de gestation ; caractérisée par la croissance et la maturation des organes.

Petite cavité péritonéale Portion de la cavité péritonéale postérieure à l'estomac ; isolée partiellement par la rotation de celui-ci et suite à la fixation secondaire du duodénum à la paroi postérieure du tronc.

Petit omentum Repli péritonéal, entre le foie et la petite courbure de l'estomac ; dérive du mésogastre ventral ; comprend aussi le ligament hépato-gastrique et le ligament hépato-duodénal.

Petites lèvres Renflements médiaux des organes génitaux externes femelles, qui bordent le vestibule du vagin et qui proviennent des plis urétraux ; homologues du corps spongieux du pénis (urètre spongieux et pénien).

Phallus (stade indifférencié) À l'origine du clitoris, chez la femelle, du pénis, chez le mâle.

Phase indifférenciée Voir **Stade ambisexué.**

Philtrum Sillon médian de la lèvre supérieure ; formé à partir de la région inférieure du processus intermaxillaire.

Phocomélie Membre trop court, avec plusieurs segments intermédiaires manquants, prenant l'aspect des appendices du phoque.

Piliers du diaphragme Bandes musculaires, formées par la condensation du mésenchyme ; s'attachent aux corps vertébraux L1 à L3 (à droite) et L1 et L2 (à gauche).

Placenta Dérive de la déciduale basale maternelle et du chorion fœtal ; fournit un mécanisme d'échange d'oxygène, de gaz carbonique, des aliments et des déchets entre les circulations maternelle et fœtale.

Placode trigéminale Placode ectodermique, à l'origine des neurones de la partie distale du ganglion semi-lunaire.

Placodes ectodermiques Épaississements ectodermiques, comprenant les placodes nasales et otiques, trigéminales, et quatre placodes épibranchiales (épipharyngiennes) ; toutes ces structures jouent un rôle majeur dans la production de neurones dans plusieurs ganglions associés aux nerfs crâniens.

Placodes épibranchiales (épipharyngiennes) Quatre régions de l'ectoderme, situées juste au côté dorsal des arcs pharyngiens ; à l'origine des neurones des ganglions les plus distaux des nerfs crâniens.

Placodes nasales Épaississements ectodermiques de la face ventrale de la proéminence fronto-nasale qui apparaissent au cours de la quatrième semaine ; à l'origine des processus nasaux médial et latéral.

Plancher du tube neural Amincissement de la plaque neurale, dans le plan médian ventral ; devient une charnière permettant aux bords latéraux des plis neuraux de se rencontrer sur la ligne médiane dorsale, au cours de la neurulation.

Plaque cornée de l'ongle Kératinocytes comprimés, produits par la zone de formation ou racine de la plaque unguéale.

Plaque corticale Voir **Cortex cérébral.**

Plaque épiphysaire Segment cartilagineux à la base des deux épiphyses dans les os longs ; fournit un mécanisme d'allongement des os longs, actif jusqu'à la vingtième année de vie.

Plaque neurale Commence à se former au jour 18, dans l'épiblaste, le long de l'axe médio-sagittal, crâniale à la dépression primitive, subit la neurulation au cours de la quatrième semaine pour former le tube neural (précurseur du système nerveux central).

Plaque notochordale Barre de mésoderme médio-ventrale, aplatie, formée à partir du processus notochordal creux.

Plaque préchordale Petit bloc de mésoderme qui se forme, juste au côté crânial de la pointe du processus notochordal ; induit le développement des structures crâniennes médianes comme le cerveau.

Plaque vaginale Prolifération endodermique qui ferme l'extrémité inférieure du canal génital ; canalisation ultérieure par desquamation, à l'origine de la partie inférieure du canal vaginal.

Plaques cérébelleuses primordiales Renflements latéraux des lèvres rhombiques ; sont à l'origine des hémisphères cérébelleux.

Plexus angioblastiques Résultent de la coalescence des cordons angioblastiques en réseaux interconnectés de façon complexe.

Plexus brachial Mélange des branches ventrales primaires des nerfs spinaux C5 à T1 ; innerve le membre supérieur.

Plexus choroïde Spécialisation de l'épendyme et de la vascularisation qui produit le liquide cérébro-spinal dans les ventricules latéraux ainsi que dans les troisième et quatrième ventricules.

Plexus sacral Importante division nerveuse (au-devant du muscle piriforme et du sacrum), comprenant les branches ventrales primaires du tronc lombo-sacral (L4, L5) et de S1 à S4.

Pli unguéal proximal Voir **Plis de l'ongle.**

Plicature céphalo-caudale Les structures médianes dorsales (notochorde, plaque neurale et somites) croissent en excès aux extrémités crâniale et caudale de l'embryon ; les deux extrémités flexibles s'incurvent fortement pour donner à l'embryon la forme en trois dimensions d'un vertébré.

Plis cloacaux Se développent dans les embryons mâles et femelles, juste au côté latéral de la membrane cloacale, au début de la cinquième semaine ; se partagent ultérieurement en plis urétraux (urogénitaux), antérieurs, et en plis anaux, postérieurs.

Plis de l'ongle Deux plis ectodermiques latéraux ainsi qu'un pli ectodermique proximal entourent le champ unguéal ; le pli proximal produit la zone formative ou racine de la plaque unguéale.

Plis pleuro-péricardiques Plis frontaux de la paroi latérale du corps, qui se développent dans la cavité péricardique primitive au cours de la cinquième semaine ; fusionnent sur la ligne médiane et, avec le mésoderme œsophagien, donnent naissance aux cavités pleurales droite et gauche et, à la cavité péricardique définitive ; sont à l'origine du péricarde pariétal, de la plèvre médiastinale et du péricarde fibreux.

Plis urétéraux (urogénitaux) Dérivent des plis cloacaux ; donnent les petites lèvres, chez les femelles, et le corps du pénis (urètre spongieux), chez les mâles.

Ploïdie Nombre de copies de chromosomes distincts dans un noyau ; une cellule haploïde contient 23 chromosomes, une diploïde, 23 paires (46 chromosomes).

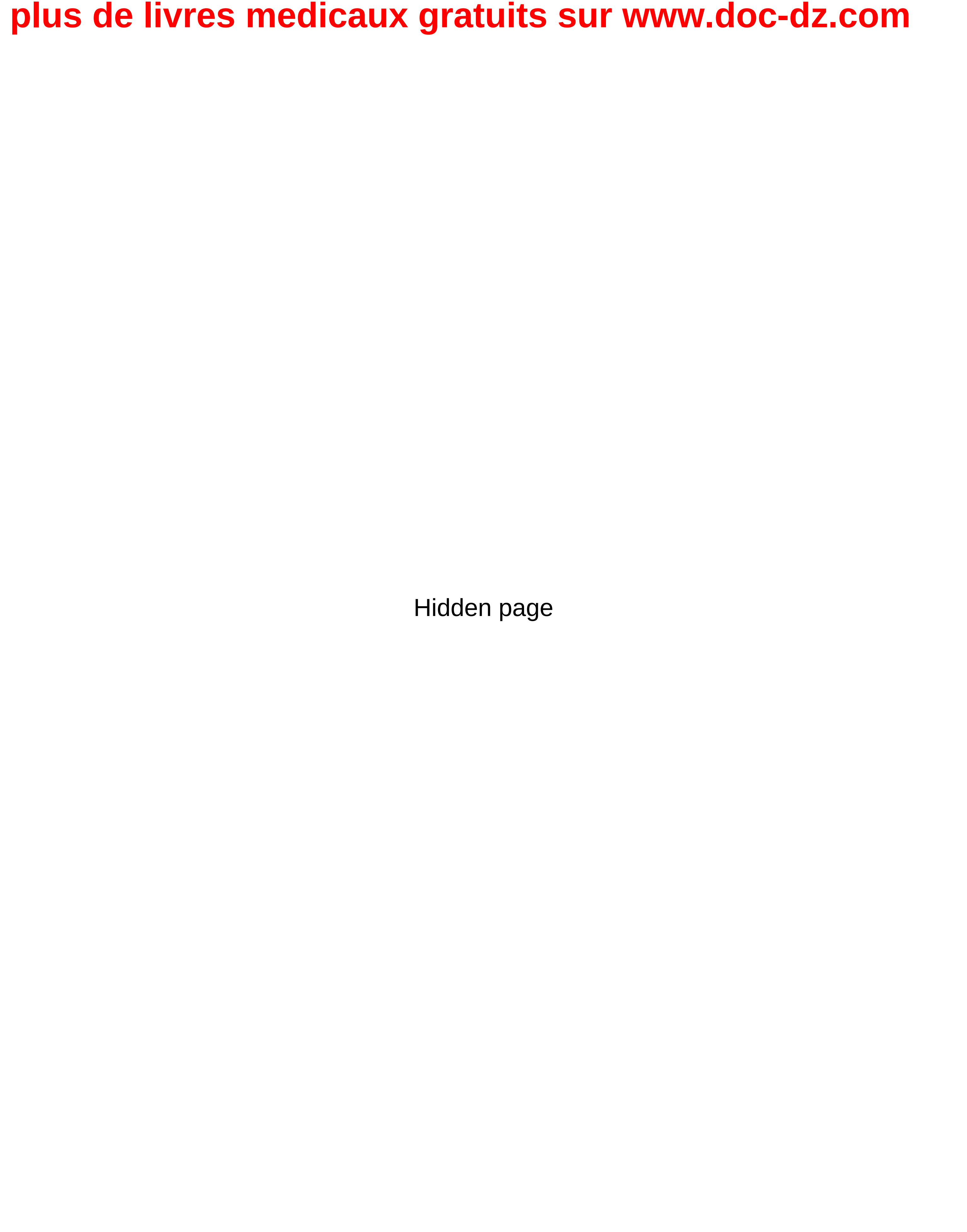
Poche de Rathke Évagination de l'ectoderme du toit du stomodéum ; à l'origine du lobe antérieur de la glande pituitaire et de la pars intermedia.

Poches pharyngiennes Sillons internes, dans le pharynx, séparent les arcs pharyngiens mais sont également à l'origine d'importantes cavités et glandes.

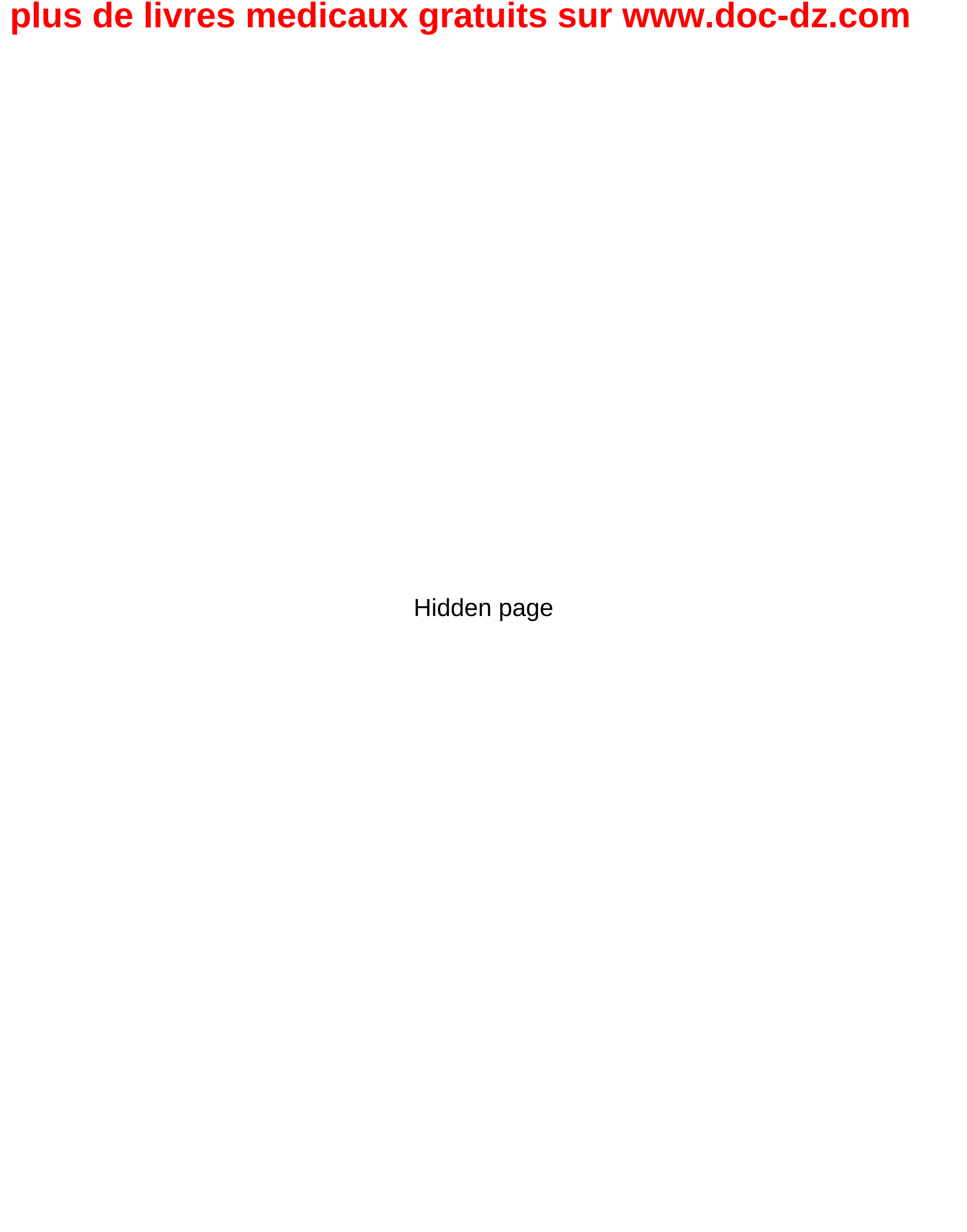
Polydactylie Existence de doigts ou d'orteils surnuméraires.

Polyhydramnios Excès de liquide amniotique ; peut survenir si le fœtus n'est pas capable de déglutir, comme dans l'atrésie de l'œsophage ou dans l'anencéphalie.

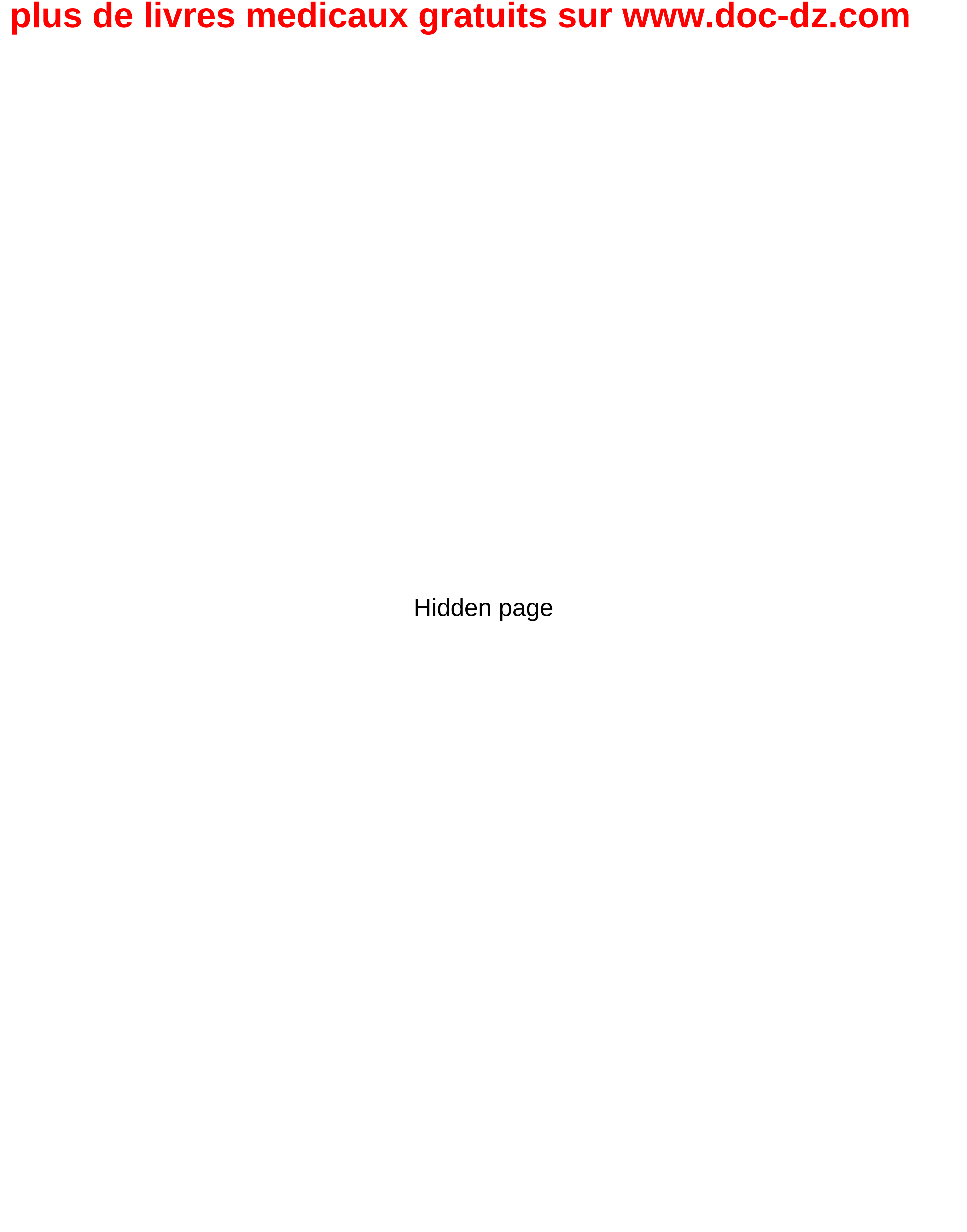
Pont Relais entre la moelle épinière, le cortex cérébral

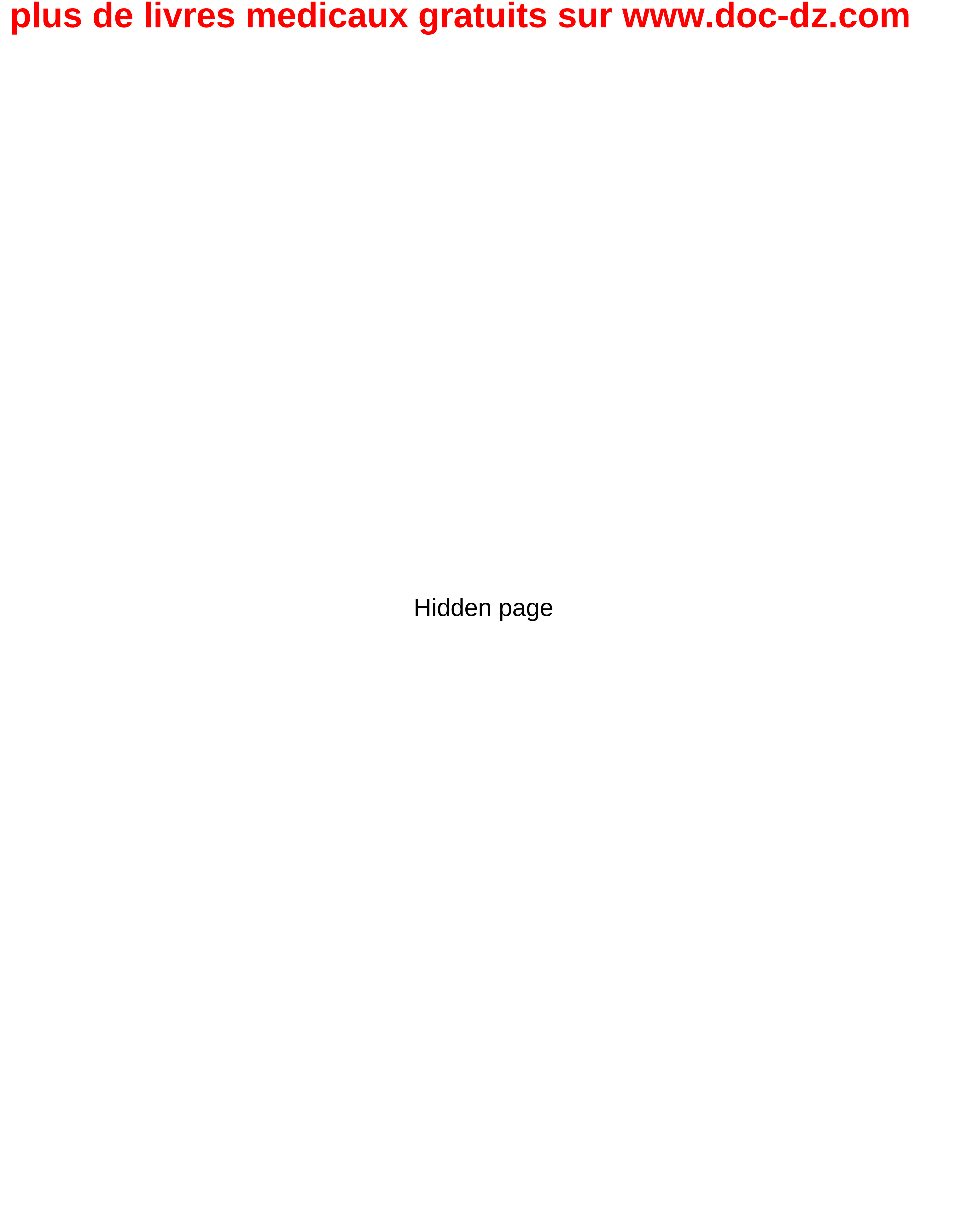


Hidden page

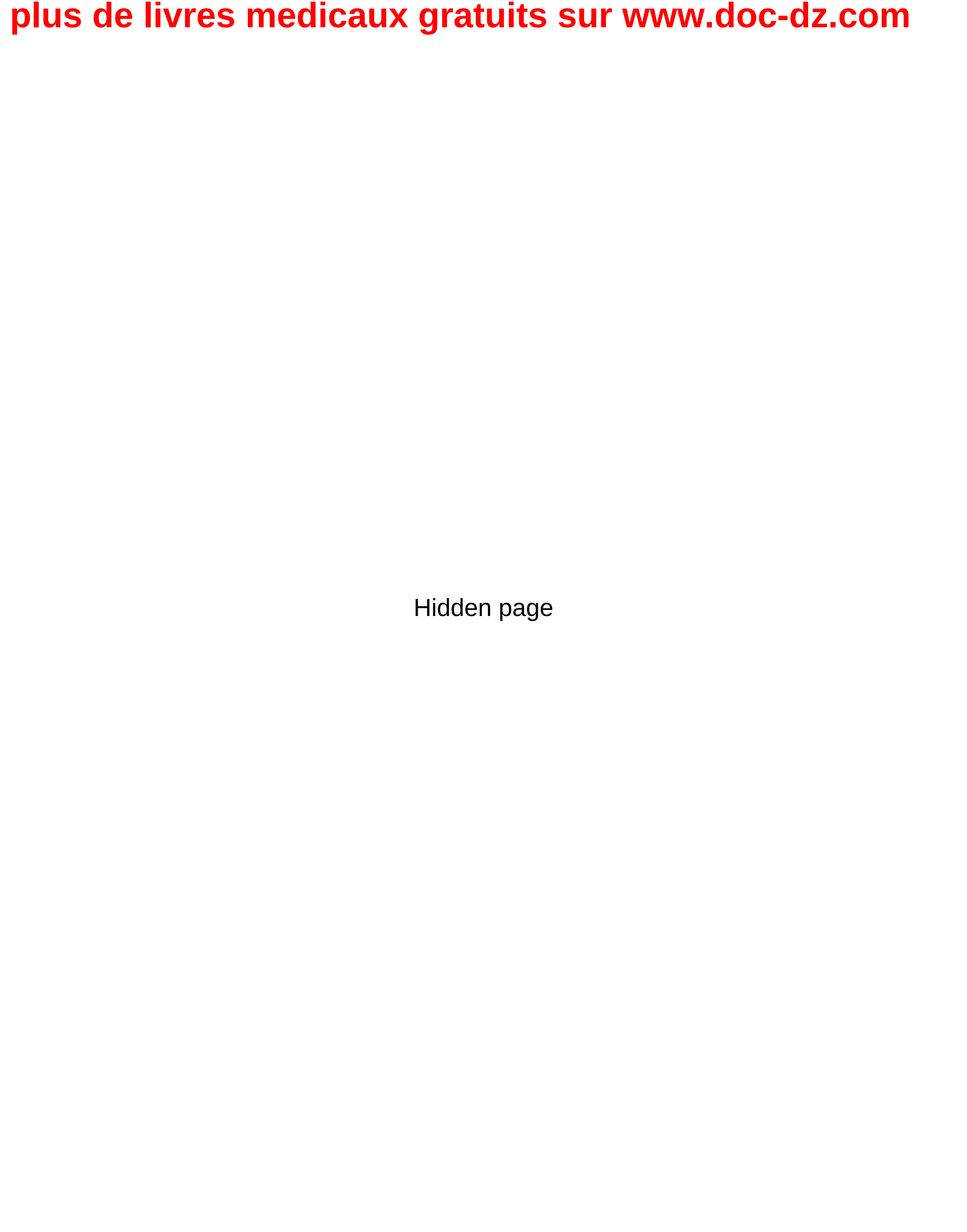


Hidden page


plus de livres medicaux gratuits sur www.doc-dz.com
Hidden page



Hidden page



plus de livres medicaux gratuits sur www.doc-dz.com
Hidden page

partie antérieure de la division du cloaque par le septum uro-rectal.

Vestibule du vagin Entrée du vagin entre les petites lèvres ; dérive directement du sinus urogénital définitif.

Villosité souche À 11 jours, la prolifération du syncytiotrophoblaste et du cytotrophoblaste produit le tronc primaire de la villosité qui s'invagine dans les lacunes du trophoblaste ; au jour 16, la partie la plus centrale du mésoderme somatopleural extra-embryonnaire la transforme en tronc villositaire secondaire ; au jour 21, le mésoderme extra-embryonnaire se différencie en vaisseaux sanguins et en globules rouges, transformant la villosité en un tronc tertiaire.

Villosités intermédiaires immatures Extensions du tronc d'une villosité souche, formées au cours du premier et du second trimestre, par le développement du trophoblaste et le bourgeonnement d'une villosité ; contiennent un axe de tissu conjonctif et des vaisseaux sanguins dans une enveloppe incomplète de cytotrophoblaste recouverte par une autre, complète, de syncytiotrophoblaste ; ne possèdent pas de villosités terminales.

Villosités intermédiaires matures Branches latérales, grêles, des villosités tertiaires qui se développent à la fin du deuxième trimestre ; produisent des petits nodules secondaires appelés villosités terminales.

Villosités terminales Branches latérales des villosités intermédiaires matures ; contiennent des capillaires repliés.

Virole osseuse primaire Provient du centre d'ossification primaire, à la périphérie de la diaphyse des os longs.

Voies permises Voies des cônes de croissance des nerfs qui s'allongent ; particulièrement dépourvues de mésenchyme dense ou de glycosaminoglycanes.

Vraies côtes Sept premières côtes, qui s'articulent avec le sternum, par l'intermédiaire des cartilages costaux.

Z

Zone de formation (de l'ongle ; racine) Provient du stratum germinativum du pli unguéal primitif ; produit la partie cornée de l'ongle.

Zone du manteau Revêtement de substance grise, à l'extérieur de la couche ventriculaire, formé par la différenciation des neuroblastes du tube neural.

Zone intermédiaire Située entre les zones ventriculaire et marginale ; les neuroblastes qu'elle contient migrent pour former la plaque corticale ; ultérieurement, forme la substance blanche des hémisphères cérébraux.

Zone pellucide Enveloppe protectrice autour de l'oocyte, formée initialement au cours des premiers stades de la folliculogenèse.

Index

Note : les numéros en *italiques* indiquent les illustrations ; ceux suivis d'un t, renvoient aux tableaux.

A

B

C

H

M

N

O

W

Z



Toutes les étapes menant de la formation des gamètes à la naissance de l'individu sont présentées dans cet ouvrage consacré au **développement de l'être humain**.

Chacun des 15 chapitres détaille l'une des facettes du développement de l'embryon. Il présente en outre de manière systématique les **applications cliniques** et les **principes expérimentaux** qui ont permis la mise en évidence et la compréhension de l'événement dont il fait l'objet.

La présence, en tête de chapitre, d'un **résumé** et d'une **description schématique** des tranformations subies par l'embryon permet une acquisition très rapide d'une vision panoramique de la matière. L'**échelle temps** qui les accompagne tout au long du livre permet, en un coup d'œil, de replacer chaque événement dans son contexte chronologique.

L'essentiel de la mise à jour de cette deuxième édition porte sur le développement de la partie consacrée aux principes expérimentaux, en particulier à ceux qui touchent aux récents progrès de la biologie moléculaire.

Ce manuel s'adresse aux étudiants en médecine, en soins infirmiers, en biologie du développement, ainsi qu'à toute personne concernée par le conseil génétique.



LARSEN
ISBN 2-8041-4121-7